

München. 1960

Über die Wirkung
von Hypophysenimplantationen
bei Unterfunktionen der Hypophyse
im Kindesalter

Rosa Maria Biendl

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. G. Weber

ÜBER DIE WIRKUNG VON HYPOPHYSENIMPLANTATIONEN
BEI UNTERFUNKTIONEN DER HYPOPHYSE IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rosa Maria Biendl
aus Regensburg

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. D. Vogt
Korreferent: Professor Dr. G. Weber
Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Geschichte und Schrifttum der Hypophysenimplantation	1
Bericht über die Literaturfälle der H-I beim hypophysären Minderwuchs	3
beim Diabetes insipidus	9
Übersicht über die Wirkung der H-I bei den Patienten der Kinderpoliklinik beim hypophysären Minderwuchs	17
beim Diabetes insipidus	32
Diskussion der Ergebnisse der H-I bei kindlichen Hypophysen Unterfunktionen	34
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Herrn Professor Dr. Weber und
Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Vogt
sage ich für alle Hilfe herzlichen Dank.

Am 12. Januar 1928 überpflanzte EHRHARDT (13), wohl als erster, einen tierischen Hypophysenvorderlappen (HVL) auf einen Menschen und zwar subcutan und zunächst nur temporär für 10 Tage, bis die in ihm enthaltenen Hormone zum großen Teil resorbiert waren. Zu diesem "therapeutischen Notbehelf" wurde EHRHARDT einerseits angeregt durch die tierexperimentellen Ergebnisse von ZONDEK und ASCHHEIM 1926/27 (91), andererseits gezwungen durch die biologische Unwirksamkeit der HVL-Handelspräparate wie durch die Notwendigkeit einer wirksamen Substitutionstherapie bei den mannigfachen Krankheitsbildern der Hypo- und Dysfunktion der Hypophyse. Diese stellen nach EHRHARDT das Indikationsgebiet der Hypophysenimplantation (H-I) dar, die von EHRHARDT und KITTEL (14) 1937 als die wirksamste Form hypophysärer Substitutionstherapie angesehen wird. Seit EHRHARDT ist die H-I bei der hypophysären Insuffizienz, wie die vielen Veröffentlichungen auch der neueren Zeit zeigen, eine oft angewandte Therapie. V. BERGMANN (4) bestätigte 1934 die Erfolge von EHRHARDT und später (1936 bis 1943) berichtet vor allem KYLIN (44) in einer Reihe von Veröffentlichungen über seine Erfahrung mit H-I. Weitere Arbeiten, nur um einige zu nennen, liegen vor von STROEBE (78), MENZEL (52), MEINRENKEN (51), MARTI (49), MEYER (53), KRAUEL (42), KUBANYI (43), WESTMAN (87 - 90), NONNENBRUCH u. FEUCHTINGER (59), NYSTRAND (61), HOSEMAN (35), ROEMER u. VOLLMER (66), NIEHANS (58) und aus neuerer Zeit von FELLINGER und Mitarbeiter (26, 27), EDSTRÖM und Mitarbeiter (12), BOSHAMER (5), BANSI (1), GUMRICH (28), SCHOOG und WOLFERS (71), DAMM und Zur HORST-MEYER (9), HENI und MAST (29), BEIGLBÖCK und CLOTTEN (3) u. a. Sie berichten über mehr oder weniger eindrucksvolle, jedenfalls meistens positive Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Besserung bei verschiedenen Formen hypophysärer Unterfunktion. Unter den Indikationen, von denen sich die genannten Forscher bei der H-I haben leiten lassen, stand die Simmonds'sche Krankheit (44, 14, 49, 53, 43, 9, 8) zunächst an erster Stelle. In der weiteren Folge liegt umfangreiches Schrifttum vor über Erfolge bei der sog. postpuberalen Magersucht (4, 44, 49, 53, 42, 52, 78 u. a.), bei hypophysärer Fettsucht (59, 44, 14, 9), sowie bei pituitärem Minderwuchs (14, 44, 47, 9) und Diabetes insipidus (44, 2, 50, 32, 9). Auch die Dystrophia adiposo-genitalis (88, 44) kann, wie manche Fälle zeigen, ausgezeichnet auf die H-I ansprechen. Viel und erfolgreich angewandt wurde diese Behandlungsform auch bei primärer und besonders sekundärer Amenorrhoe (88, 87, 51, 35, 14, 66). In der Gruppe nicht innersekretorisch bedingter Erkrankungen werden vor allem bei den verschiedenen Formen

der chronischen Polyarthrits und anderen entzündlichen und degenerativen Gelenksprozessen gute Erfolge angegeben (22, 23, 24, 10, 12). Rasche Besserung bewirkt die H-I auch bei lipophiler Dystrophie (9, 1, 56). Von den Hauterkrankungen sprechen vor allem Psoriasis, Ichthyosis und Alopecia (44, 9, 87, 88) gut an. Schon ein kurzer Überblick über die Ergebnisse der H-I bei den verschiedenen Indikationen zeigt, daß diese Methode ein wichtiges Mittel bei der Bekämpfung hypophysär bedingter Mangelzustände darstellt und in den letzten 30 Jahren eine breite Anwendung erfahren hat.

In diesem Kreis der partiellen Störung der HVL-Funktion findet sich auch die, besonders in der Kinderheilkunde, wichtige Krankheitsgruppe mit ungenügender bzw. fehlender Somatotropinbildung. Nach KYLIN (44) ist das auslösende Moment für die unterwertige Produktion von Wachstumshormon nicht einheitlich. Die eosinophilen Zellen können anlagemäßig fehlen oder hochgradig vermindert sein, sie können aber auch durch Tumoren und andere Prozesse zerstört werden. Je früher die Schädigung einsetzt, um so ausgeprägter ist die Hemmung des Wachstums. So ergibt sich das Bild des hypophysären Zwerg- bzw. Minderwuchses, charakterisiert durch die Kombination der Wachstumshemmung und Retardation der Skelettreife mit Genitalhypoplasie und späterem Ausbleiben bzw. Verzögerung der Pubertät. PRADER (63) zeigt an den Beobachtungen der Universitäts-Kinderklinik Zürich, daß die hypophysäre Wachstumsstörung häufig mit einer partiellen gonadotropen und adrenocorticotropen HVL-Insuffizienz einhergeht und praktisch nur die Minderwuchsform mit adrenocorticotroper Insuffizienz im Kindesalter als sicher hypophysärer Genese bezeichnet werden kann.

Die Erfolge der spezifischen Substitutionstherapie bei zahlreichen innersekretorischen Erkrankungen legen den Versuch nahe, auch bei der pituitären Entwicklungsstörung den Ausfall der HVL-Sekretion durch Hormonzufuhr auszugleichen. Im Tierversuch ist man dazu wohl in der Lage und zweifellos können auch bei Menschen HVL-Präparate und Darreichung von gereinigtem Wachstumshormon einen Einfluß auf das verminderte Wachstum nehmen. In der Literatur stehen den ablehnenden Urteilen doch zahlreiche Berichte mit günstigen Resultaten gegenüber (17, 18, 74, 38, 39, 73). Praktisch aber scheitert eine Hormontherapie daran, daß die im Handel erhältlichen Gesamtvorderlappenpräparate unbeständig sind und vor allem meistens nur eine sehr geringe Menge oder gar kein Wachstumshormon enthalten (sondern nur gonado- und thyreotrope Wirkstoffe) und gereinigtes Wachstumshormon in größerer Menge nicht zur Verfügung steht, abgesehen davon, daß die jahrelange Anwendung in hoher Dosie-

rung mit großen Kosten verbunden ist und dabei in der Regel durchaus nicht die theoretisch erwarteten Resultate ergeben hat. Deshalb empfehlen mehrere Forscher auch beim hypophysären Minderwuchs aus der therapeutischen Zwangslage heraus immer wieder die H-I, durch die dem Körper eine große Menge des gesamten in der Hypophyse vorhandenen, nicht chemisch bearbeiteten Hormongemisches zugeführt wird und haben nach dem Urteil von SCHWARTZER (73) hiermit bessere Resultate gesehen, als durch die Verabreichung von HVL-Extrakten.

1933 hat EHRHARDT (14) bei einer Patientin seiner Klinik den Versuch unternommen, vermindertes Wachstum durch H-I zu beeinflussen. Vier Wochen nach H-I trat bei der 18-jährigen Patientin die Menarche ein und bei einer Körpergröße von 130 cm innerhalb von 1/2 Jahr ein Wachstumsschub von 4 cm. Da die Patientin weggezogen ist, fehlen weitere Kontrollen. In Verbindung mit einem anderen Fall, der monatelang völlig ohne Erfolg mit Preloban behandelt wurde, da die Eltern mit H-I nicht einverstanden waren, erwähnten EHRHARDT und KITTEL (14), daß es interessant sei, bei derartig schwer beeinflussbaren Fällen von Zwergwuchs in Zukunft die Wirkung von HVL-I zu verfolgen. Nach diesen Autoren ist die H-I als plurihormonale Stimulationstherapie der Injektion von HVL-Präparaten als - meistens monohormonale - Substitutionstherapie überlegen. Denn durch die H-I werden sämtliche Wirkstoffe des Organs und zwar in physiologischem Mengenverhältnis zur Einwirkung gebracht und somit das gesamte innersekretorische Drüsensystem angeregt. So stellt die H-I nach ihrer Auffassung einen sehr wirkungsvollen Hormonstoß mit protrahierter Wirkung dar, allerdings einen einmaligen, denn eine funktionelle Einheilung der heteroplastischen Implantation konnten sie nicht beobachten. Denn bei mehrmaliger Probeexcision aus der implantierten Hypophyse nach 3 und 5 Monaten zeigte sich immer wieder das gleiche Bild: bindegewebiges Gebilde, in dem spezifisches Gewebe nicht mehr erkennbar war. Somit beginne wohl bald nach der Einpflanzung der Gewebszerfall, dabei werden die in dem Implantat enthaltenen Hormone frei und können allmählich resorbiert werden.

Auch LUKL, PAVEL und ZDENEK (47) berichten 1942 über ihre Erfahrungen mit H-I beim Nanismus. Sie haben in 6 Fällen eine H-I vorgenommen und zwar wegen der leichteren Zugänglichkeit in das Cavum Retzii. Den Mißerfolg bei 2 Fällen begründen die Verfasser einmal mit ungeeignetem Material (Hypophyse eines Zickleins mit zu geringer Hormonmenge) und im anderen Fall wurde die Kapsel belassen und deshalb die Hypophyse wieder ausgestoßen.

Im dritten Fall waren keine Nachrichten zu erhalten. In den übrigen 3 Fällen waren die Erfolge der Kalbshypophysenimplantation sehr gut. Zunahme des Körperwachstums um 9,5, 8 und 7 cm bei Patienten im Alter von 19 bis 21 Jahren. Die Autoren sind der Ansicht, daß das Implantat beim allmählichen Zerfall durch seinen Hormonreichtum das ganze endokrine System zur intensiven Tätigkeit anregt, somit auch das Wachstum.

Weiter teilt KYLIN (44) 1943 die Erfolge von 250 H-I bei verschiedenen Formen der Hypophysenunterfunktion mit. Da er die Hormontherapie bei hypophysärem Minderwuchs als die einzig kausal gerichtete ansieht, die im Handel erhältlichen Präparate aber als unbeständig und ungleich in der Wirkung beurteilt, ist auch er zur Behandlung mit H-I übergegangen und erreichte bei 7 Fällen 6mal sehr guten Erfolg (s. Tab. 1). In dem unbeeinflussten Fall waren bei dem 28-jährigen Patienten die Epiphysenfugen schon verkalkt.

Tabelle 1: Wirkung der H-I bei 7 Fällen von Hyp. Minderw. n. KYLIN (44)

<u>Alter</u>	<u>Größe bei I</u>	<u>Beobachtungszeit</u>	<u>Größe</u>	<u>Wachstum</u>
17	138	4 1/2 J	144	6 cm
11	111	4 1/2 J	126	15 cm
14	130	3 1/2 J	138	8 cm
16	140	2 J	149	9 cm
11	112	1 1/2 J	122	10 cm
9	102	3 1/2 J	115	13 cm
28	135	1 J	135	kein

Die Erfahrungen von KYLIN bei der Behandlung des hypophysären Zwergwuchses mit H-I hat THOMAS (82) als sehr gute Erfolge bezeichnet. KYLIN, nach VOSS (85) wohl einer der besten Kenner der H-I, konnte eine beweiskräftige Erklärung für die günstigen Resultate der H-I nicht geben. Möglicherweise sei der gute Effekt der Transplantation die Folge eines lange Zeit wirksamen Hormondepots. Seine jahrelangen tierexperimentellen Unterlagen stützten KYLIN (44) in der Auffassung, daß das Implantat hormonale Aktivität entfaltet. KYLIN (44) hat kleine Teile von Kalbshypophysen auf Kaninchen übertragen, teils in die Muskulatur, teils in eine kleine Tasche im Peritoneum. Einmal waren noch 3 Monate nach Implantation in den implantierten Teilen die Hypophysenzellen normal färbbar und das Implantat zeigte Gefäßversorgung. Andererseits hielt sich die Blutdrucksteigerung bei derart behandelten Kanin-

chen 1 bis 1 1/2 Jahre und ließ so die lange Zeit nach Implantation bestehenbleibende hormonale Einwirkung erkennen. Über ähnliche Befunde berichten auch HILL und GARDNER (30), EMERY (15) und WESTMAN (87). KYLIN (44) kommt zu dem Schluß, daß die Hypophysenzellen, solange sie leben, Hormone abgeben. Nachdem sie abgestorben sind und zu zerfallen beginnen, scheinen bestimmte Hormonmengen in das angrenzende Gewebe ausgeschieden und von ihm aufgesaugt zu werden und somit wird eine längere Zeit anhaltende Hypophysenhormonwirkung erreicht. KYLIN (44) kann mit seinen Erfahrungen der H-I feststellen, daß der Erfolg dieser Behandlungsmethode in den allermeisten Fällen gut, ja sogar glänzend ist und sieht die H-I bei gewissen Formen der Hypophysenunterfunktion als Therapie der Wahl an, die allen anderen Behandlungsformen überlegen, ja in der Mehrzahl der Fälle die einzig wirksame ist.

Wie NIEHANS (58) 1947 in seinem Rückblick "20 Jahre Überpflanzung innersekretorischer Drüsen" schreibt, ist auch er seit 1927 dazu übergegangen, eine geschwächte, geschädigte oder verlorene Drüse durch eine neue, jugendfrische zu ersetzen, statt ein Leben lang Hormon einzuspritzen, zumal mit der Gefahr der Inaktivitätsatrophie der entsprechenden Drüse, wie der Tierversuch zeige. Außerdem sei es nicht leicht, eine Hormonkur naturgemäß zu leiten, denn die hormonspendende Drüse passe ihre Arbeit den stets wechselnden Bedürfnissen des lebenden Organismus an. Dagegen liegen nach NIEHANS in transplantierten endokrinen Drüsen ungeahnte Kräfte, die einen jugendlichen Organismus zur vollen Entwicklung bringen können. NIEHANS zeigt in seiner Veröffentlichung nur eine kleine Auswahl aus seinen über 1 000 durchgeführten Transplantationen endokriner Drüsen und betont, daß 1000 Überpflanzungen auch nicht 1000 Erfolge bedeuten, wohl aber sehr viele günstige Resultate. Angeregt durch den Tierversuch von EVANS (20) versuchte auch NIEHANS durch H-I die verminderte Körpergröße auszugleichen.

In Tab. 2 dargestellte Resultate der H-I bei 3 Patienten mit hyp. Wachstumsrückstand nach NIEHANS (58)

<u>Alter</u>	<u>Größe</u>	<u>Implantt.</u>	<u>Beobachtungszeit</u>	<u>Größe</u>	<u>Wachstum</u>
15	138	3 K-H	9 1/2 Monate	148	10 cm
			3 1/2 Jahre	162	24 cm
17	152	3 K-H u.	im 1. Jahr pro Mon.		1 cm
		2 Test.	2 1/2 Jahre	168	16 cm
16	-	5 K-H u.	9 Monate	-	7 cm
		2 Test	m. 19 Jahren	171	

Während JORES (38) die Annahme, daß artfremdes Hypophysengewebe einheilt und zudem noch über längere Zeit funktionstüchtig bleibt, als den Erfahrungen über heteroplastische Implantationen widersprechend ansieht, vertritt NIEHANS (58) die Ansicht, daß bei kunstgerechter Einpflanzung die sezernierenden Zellen des Implantats in Gewebe, die blutreich sind, einwandern und dort, biologisch ungestört, während vieler Jahre arbeiten, wenn die körpereigene Drüse nicht mehr erholungsfähig ist, während sonst die Reaktivierung erfolgt und ein funktionstüchtiger Organismus sogar die Arbeit einer fremden Drüse ablehnt, damit seine hormonale Bilanz nicht gestört wird. NIEHANS (58) begründet seine Ansicht durch histologische Untersuchungen, die zeigen, daß die sezernierenden Zellen von endokrinen Drüsen, die direkt mit ihrer Schnittfläche auf den Muskel gelegt werden, in denselben einwandern, weil sie dort bessere Nahrungsbedingungen vorfinden. Schon RETTERER (64) und später STEINACH (76) sowie VORONOFF (84), der selbst bis ca. 1000 Transplantationen durchführte, kommen in ihren Untersuchungen zu entsprechenden Ergebnissen. NIEHANS (58) glaubt, daß nur eine minderwertige Technik zur raschen Resorption des Implantats führt und nach KNAKE (40), so zitiert NIEHANS, kann ein schlechter Erfolg bei Hetero- und Homoio-Transplantation nicht darin begründet sein, daß das Implantat sich nicht von den fremden Stoffen des Empfängers ernähren kann. NIEHANS zeigt abschließend, daß die Zahl der Drüsen-Transplantationen von Tier auf Mensch in die Tausend geht und die positiven Ergebnisse keinem objektiven Beobachter entgehen können.

In der weiteren Folge berichten 1950 DAMM und ZUR HORST-MEYER (9) über ihre Erfahrungen mit 110 H-I bei insgesamt 80 Kranken, wobei in 2/3 der Fälle die Implantation regulierend in das Krankheitsgeschehen eingriff. Die Verfasser beschrieben in diesem Rahmen auch beim hypophysären Zwergwuchs einen Erfolg in einem von zwei behandelten Fällen und vermerkten ohne nähere Angabe des Alters des Patienten sowie der Beobachtungszeit eine Größenzunahme von 3 cm. Nach DAMM und ZUR HORST-MEYER (9) kann die H-I am besten mit einer Hormondepotgabe der gesamten Hypophyse verglichen werden, allerdings mit einer begrenzten Dauer der Wirkung von höchstens 3 bis 6 Wochen. Darüber hinaus aber erfolge eine über längere Zeit nachweisbare Umstellung der zentral-nervösen Regulationen, die für die Dauererfolge der H-I verantwortlich zu machen wäre.

MÜTING (56) hingegen, der 1952 seine klinischen Erfahrungen mit Injektionen frischer Kalbhypophysen darlegt, sieht die Wirkung vorwiegend in einem Stoß auf das endokrine System, der bei der Injektion der rasch resorbierbaren Auf-

schwemmung größer ist als bei der Transplantation. 7 Patienten mit Zwergwuchs verschiedener Ätiologie (3 hypophysäre Zwerge, 2 mit hypophysär-thyrogenem Mischbild, 1 Chondrodystrophiker) wurden mit Injektionen von Aufschwemmung zerriebener Kalbshypophysen behandelt und es erfolgte bei 6 Kranken nach jahrelangem Stillstand ein Wiedereinsetzen des Wachstums z. T. sehr intensiv (Tab. 3), nicht aber bei einem Vergleichsfall, der mit Horpan (HVL-Präparat der Sächs. Serumwerke) behandelt wurde. Bei einem Kranken mit Asthma bronchiale konnte keine Wirkung erzielt werden.

Tab. 3 Wirkung der H-I bei 7 Fällen von hyp. Minderwuchs n. MÜTING (56)

<u>Alter</u>	<u>Implant.</u>	<u>Beobachtungszeit</u>	<u>Wachstum</u>	<u>Diagnose</u>
13	Inj. 10 KH	3 Jahre	25,0 cm	hypophysär
17	" 5 KH	6 Monate	6,5 cm	hyp. - thy.
14	" 5 KH	6 Monate	4,5 cm	Chondrodystr.
14	" 2 KH	7 Monate	2,5 cm	Hypophysär
15	" 2 KH	5 Monate	2,5 cm	"
15	" 2 KH	1 Jahr	12,0 cm	hyp. - thy.
15	-	-	kein	-

Weiter gibt aus Spanien 1953 NAJERA-AGUILELLA (57) bekannt, daß er bei 10 Fällen, darunter auch vorwiegend Nanosomia pituitaria, erfolgreich die H-I als Behandlungsform wählte. In dem mir zur Verfügung stehenden Referat fehlen nähere Angaben über die günstigen Fälle, jedoch ist ein unbeeinflusster Fall von Zwergwuchs vermerkt.

Eine ausführliche Darlegung der H-I und ihrer Wirkung bringt 1956 das vierte Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. HENI und MAST (29) veröffentlichen darin neben einer Literaturzusammenstellung ihre eigenen Erfahrungen, die im Gegensatz zu allen Literaturangaben bei weitem nicht so günstig waren. Begründet wird dies damit, daß im Schrifttum meist nur die positiven, nicht aber auch die negativen Ergebnisse erwähnt würden und deshalb erschwere auch eine Literaturzusammenstellung die Beurteilung des Wertes der H-I bei den einzelnen Anwendungsgebieten und zwingt zu einem eigenen Erfahrungsbild. HENI und MAST konnten beim Nanismus (Tab. 4) auch mit mehrmaliger H-I (3mal in 2-monatigem Abstand) keinen Einfluß auf das Wachstum erzielen und folgern daraus, daß man echten hypophysären Minderwuchs nicht mehr mit Transplantationen allein, sondern nur in Verbindung mit Schilddrüsenhormon, Choriongonadotropin und evtl. Keimdrüsenhormon behandeln sollte.

Tab. 4 Ergebnisse der H-I bei 5 Fällen von pituit. Minderwuchs nach HENI und MAST (29)

<u>Alter</u>	<u>Implantt.</u>	<u>Beobachtungszeit</u>	<u>Wachstum</u>
25	3 x 2 KH	unbekannt	kein
41	3 x 2 KH	"	"
35	3 x 2 KH	"	"
28	2 x 2 KH	1 Jahr	2 cm
21	2 x 2 KH	1 Jahr	5 cm

Nach ihren Beobachtungen und im Hinblick auf die bislang negativen Ergebnisse der amerikanischen Autoren bei der Behandlung des Minderwuchses mit isoliertem Wachstumshormon erscheint es HENI und MAST sogar fraglich, ob man mit Heterotransplantation von Hypophysen überhaupt eine Wachstumswirkung erreichen kann. Denn die Verfasser sehen das artfremde Implantat als ein totes Gewebe an, das je nach Größe in Wochen oder Monaten resorbiert wird. Dabei sei die stimulierende Wirkung von 1 bis 3 Kalbshypophysen auf das innersekretorische System so gering, daß sich andere Behandlungsverfahren als überlegen erweisen. HENI und MAST (29) erklären abschließend, daß sie auf Grund ihres Erfahrungsgutes keine Fürsprecher der H-I bei innersekretorischen Erkrankungen seien. Im Vergleich zu den anderen Autoren, die bei n hypophysären Wachstumsrückstand durch H-I eine Größenzunahme angeben, ist jedoch in der Aufstellung von HENI und MAST das wesentlich fortgeschrittenere Lebensalter der Patienten auffällig, zumal auch bei KYLIN (44) die H-I bei dem 28-jährigen Kranken zu keinem Einfluß führte, wohl aber bei den übrigen 6 jüngeren Patienten. Nach HENI und MAST fehlt zwar noch eine eindeutige Begründung für eine geringere Erfolgsquote bzw. Mißerfolg bei H-I, sie sehen aber eine Möglichkeit in der Bildung von Antikörpern oder auch, in Übereinstimmung mit anderen Autoren und neueren Untersuchungen, in der Artspezifität des somatotropen Hormons, während VOSS (85) und andere Forscher eine unvollkommene Technik der Implantation in Erwägung ziehen, FELLINGER (22) die komplexe Bedingtheit des Wachstums betont und JORES (36) zeigt, daß es auch beim Menschen Zeiten der Sensitivität und solche der Hyposensitivität gegenüber dem Wachstumshormon gibt. Andererseits aber zeigen die Ausführungen von BEIGLBÜCK und CLOTTEN (3), daß bisher alle Wirkungen des Hypophysenimplantats, besonders auch das Verhalten des somatotropen Hormons, noch wenig untersucht sind, wohl aber kann durch umfangreiche und vielfache Stoffwechseluntersuchungen, die den ACTH-Effekt

des Implantats sichern, kein Zweifel mehr bestehen, daß die Implantate tatsächlich hormonal aktiv sind. EDSTRÖM (10, 11, 12), FELLINGER und Mitarbeiter (23, 24, 26), OBERDISSE und TÖNNIS (62), BRILMAYER (7) und SCHUBERTH (72) haben, schon allein durch eine signifikante Erhöhung der Corticoidausscheidung die ACTH-Wirkung des Implantats bewiesen, während FELLINGER (24, 26) und EDSTRÖM (10, 11) auch noch andere ACTH-Effekte, wie Abfall der Eosinophilen- und Lymphozytenzahl, Anstieg der Neutrophilen, Rückgang des BSG und Zunahme der Harnsäureausscheidung angeben. ZUR HORST-MEYER (33) berichtet von einem regulativen Einfluß auf pathologische Staub-Traugott-Kurven bei hypophysären Störungen. Durch weitere Befunde bei 250 H-I haben BEIGLBÖCK und CLOTTEN (3) einerseits die Berichte von FELLINGER (24, 26) bestätigt, andererseits durch weitere Untersuchungen - über Cholesterin, Serumeisen, Serumkupfer, Vitamine, Glutathion, Serumspiegel des Thyrosins, Phosphor und alkalische Phosphatase, ATP im Blut, Zuckerstoffwechsel, Heparin - die ACTH-Wirkungen und damit die hormonale Aktivität des Hypophysenimplantats erhärtet. Durch all diese Arbeiten kann wohl mit Sicherheit die Bewertung der H-I Therapie als ausschließlich psychotherapeutischer Effekt ausgeschlossen werden. Denn seit Einführung der H-I waren die Kritiker dieses Verfahrens geneigt, die Wirkung der Implantation mehr aus psychische als auf somatische Vorgänge zurückzuführen.

Dieser Einwand der Suggestivwirkung wurde besonders auch immer wieder den positiven Ergebnissen der H-I beim Diabetes insipidus entgegengestellt. Da die gegebene Behandlung des echten Diabetes insipidus ausgeprägter Art durch Verabfolgung von adiuretinhaltigem Hinterlappenhormones im wesentlichen als Substitutionstherapie bezeichnet werden kann, fällt der Transplantation von frischem Hypophysengewebe auch bei diesem Krankheitsbild ein weiter und bedeutender Anwendungsbereich zu. Gerade beim Diabetes insipidus liegen die Verhältnisse am klarsten, denn es gelingt bei allen, überhaupt auf HHL-Hormon ansprechenden Formen mit Sicherheit durch H-I eine vorübergehende Hemmung der Diurese zu erreichen. So liegen auch in der Literatur umfangreiche positive Erfahrungen von einschlägigen Transplantationen vor.

1937 veröffentlichte v. MATOLAY (50) sein Erfahrungsgut mit H-I beim Diabetes insipidus (Tab. 5) und zwar erfolgte die erste Einpflanzung bei einem Fall, der auf medikamentöse Behandlung nicht ansprach. Hier wie bei den übrigen gleichartigen Fällen führte aber die Implantation einer gan-

den Kalbshypophyse zu einem gewisse Zeit anhaltenden Erfolg. Auffällig ist auch der bei allen Kranken unmittelbar nach Implantation eintretende Wirkungsbeginn mit sofortiger Normalisierung der Diurese.

Tab. 5 Wirkung der H-I bei 8 Kranken mit Diabetes insipidus nach v. MATOLAY (50)

<u>Alter</u>	<u>Implant.</u>	<u>Wirkungsbeginn</u>	<u>Wirkungsdauer</u>
25	1. H-I	unmittelbar	10 Monate
	2. H-I	nach Impl.	6 Monate
	3. H-I	"	bis jetzt 4 Monate
28	1. H-I	"	2 Wochen
	2. H-I	"	bis jetzt 4 Monate
31	1 H-I	"	" " 2 Monate
7	1 H-I	"	" " 4 1/2 Monate
9	1 H-I	"	einige Tage
8	1. H-I	"	3 Wochen/H ausgest.
	2. H-I	"	10 Monate
7	1 H-I	"	2 Wochen/H ausgest.
4 1/2	1 H-I	"	einige Tage/H "

Zurückgreifend auf die beim Diabetes insipidus vorgenommene erfolgreiche H-I von MILOVANCIC und PLAVSIC (55) 1934 mit einer Wirkungsdauer von 2 Monaten, sowie von RÜDER und WOLF (68) mit einer Besserung von 7 Monaten und SACCAFFOS (70) mit einer Wirkungsdauer von einigen Monaten, empfiehlt v. MATOLAY beim Diabetes insipidus die Implantationstherapie, zumal sie ganz gefahrlos ist. Wenn dadurch auch keine endgültige Heilung erwartet werden kann, so bewirkt doch die implantierte Hypophyse, solange bis sie resorbiert wird, durch ihre Hormone eine Besserung, die zwar nur Monate anhält, aber für den Kranken eine Wohltat bedeutet und ihm die Arbeitsfähigkeit gibt.

1939 gibt BARATHI (2) die von v. MATOLAY durchgeführte H-I bei seinen 2 Patienten mit Diabetes insipidus bekannt und betont, daß sofort nach Transplantation das Durstgefühl schwand und der Erfolg monatelang anhält.

BARATH sah in der Senkung des onkotischen Druckes gegenüber der Hyperkonie des Blutes bei unbehandelten Kranken einen objektiven Maßstab für die Wirkung der H-I.

Auch von KYLIN (44) wird die H-I als spezifische Behandlung beim Diabetes insipidus angesehen. Bei seinen 3 Kranken brachte die Implantation ausgezeichnete Erfolge, die Krankheitssymptome wie Polyurie und Polydipsie verschwanden schon am nächsten Tag und die Patienten fühlten sich vollständig gesund und zwar ein Patient noch 3 Jahre nach Behandlung. Gleich gute Erfolge mit H-I erzielten nach Angabe von KYLIN auch die Klinik LÖHRS (46) in Kiel bei diesem Krankheitsbild.

Bevor NIEHANS (58) zu seiner Frischzellentherapie übergang, nahm auch er bei Kranken mit Diabetes insipidus die Überpflanzung von Kalbshypophysenhinterlappen vor. Auch hier waren die beiden Patienten, von denen er in seiner Veröffentlichung berichtet, sofort von ihrem quälenden Durstgefühl befreit und die Diurese war normal und zwar bei einem Fall noch nach 4 Monaten anhaltend, während in einem anderen Fall die Beobachtungszeit fehlt.

Aus der neueren Zeit bewertet 1949 HORNBOSTEL (32) die heteroplastische H-I beim Diabetes insipidus-Syndrom durch die Lösung des Patienten von Injektionen und durch die verhältnismäßig lange Wirkungsdauer als Vorteil gegenüber der pharmakologischen Substitutionstherapie. Bei 2 Jugendlichen gingen nach Kalbshypophysenimplantation die Symptome des Diabetes insipidus sofort zurück. Das Durstgefühl schwand und Urinmenge und spezifisches Harngewicht normalisierten sich. Bei einem 17-jährigen Patienten kam es nach 4 Monaten zum Rezidiv, während bei einem 18-jährigen Patienten die Besserung noch im 4. Monat anhält.

DAMM und ZUR HORST-MEYER (9) übertrugen beim Diabetes insipidus nur den Hypophysenhinterlappen und sahen bei allen 4 Fällen einen wiederholten Erfolg. Dauer der Wirkung bei jeder H-I etwa 10 bis 14 Tage, wobei der Beginn der Wirkung, sowie ihr Nachlassen, im Gegensatz zu den anderen Kranken der Implantationstherapie auf die Stunde genau festgelegt werden konnte.

In der Implantation sieht auch EMMRICH (16) eine Depotwirkung gegenüber der kurzwirkenden Applikation von Hypophysenhinterlappenhormon in Injektionsform oder als Schnupfpulver. Nach seinen Beobachtungen hält die Depotwirkung 11 bis 17 Tage an, während dieser Zeit sistieren Durst und Harnflut. Dabei kann diese Behandlungsform, die den Kranken für längere Zeit von seinem qualvollen Leiden befreit, wiederholt durchgeführt werden.

FELLINGER (24), der im Rahmen seiner Rheumatismustherapie laufend zahlreiche H-I (bis 1952 etwa insgesamt über 7 000) durchgeführt hat, berichtet auch von guten Erfolgen bei 2 Diabetes insipidus Kranken. Die Wirkung trat dabei in den ersten Tagen ein und hielt bis 6 Wochen an. Diese ausgezeichnete Wirkung von Hypophysenhinterlappenimplantation bei dieser Erkrankung hielt FELLINGER auch noch in seiner Veröffentlichung von 1958 (25) aufrecht, und zwar hält nach seiner Erfahrung der Erfolg in der Regel 6 Wochen an. Wohl erstmalig berichten Mitarbeiter von FELLINGER: BRAUNSTEINER, KAINDL, WATSCHINGER (6) von einer hochgradigen Steigerung der Speichelabsonderung nach H-I bei gleichzeitiger Normalisierung des Harnflusses und der Trinkmenge.

In der Reihe seiner Gesamterfahrungen mit H-I hebt NAJERA-AGUILELLA (57) einen besonders schönen Erfolg bei einem 6-jährigen Knaben mit Diabetes insipidus hervor. Der Junge war 6 Monate von Krankheitssymptomen frei, hingegen blieb bei einem 2. Patienten der Erfolg aus, da das Implantat ausgestoßen wurde.

Weiter berichten, allerdings nur mit sehr kurzen Angaben, aus Kopenhagen M'CHAIL und MATSOUKAS (54) von einem 18-jährigen Patienten mit hypophysärem Infantilismus und zugleich Diabetes insipidus. Hier beseitigte die H-I die Polyurie für eine Woche.

In ihrer Gesamtdarstellung über H-I zitieren HENI und MAST (29) noch die Erfahrungen von ROLLER (67), der mehrere Hypophysenhinterlappenimplantationen vornahm mit einer Wirkungsdauer von 3 Tagen, bei STEUDL (77) dagegen hielt sie nur 5 Tage an, während SUMIYOSKI (80) bei 2 Implantationen eine Wirkung von 3 bzw. 27 Tagen erreichte. An ihren Beobachtungen zeigen die Autoren ferner, daß wohl die H-I beim Diabetes insipidus sicher zu einer vorübergehenden Normalisierung des Wasserhaushaltes führt und zwar gleichgültig, ob das ganze Organ oder nur der Hinterlappen gegeben wird, daß aber der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer von der Art der Verabreichung abhängig ist. Bei der Injektion von zu Brei gemahlenden Teilen, die bei 3 Patienten gegeben wurde, gingen Durstgefühl und Diurese schon 2 bis 4 Stunden nach Injektion zurück, die Wirkung hielt aber nur 3 bis 9 Tage an. Bei 5 Patienten war die Hypophyse in der Kapsel belassen, der Erfolg trat dabei erst am 3. bis 4. Tag in Erscheinung und dauerte 12 bis 20 Tage. Zieht man dagegen, wie es bei der Implantation an 3 weiteren Patienten erfolgte, die Kapsel ab und zerschneidet das Organ in Scheiben, so tritt die Wirkung am 2. Tag auf und ist bis zum 8. bis 12. Tag anhaltend. Wegen der kurzen Wirkungsdauer sehen HENI und MAST (29) die H-I als keine geeignete

Methode für die Dauerbehandlung des Diabetes insipidus an und stellen auch dadurch keine verbesserte Wirkung des injizierten Hinterlappenhormons fest. Auch ist nach ihrer Beurteilung durch diese nicht ganz ungefährliche Behandlung bei empfindsamen Menschen in den ersten Tagen das subjektive Befinden erheblich gestört, so trat bei 2 Kranken nach jeder Implantation ein starker Speichelfluß auf.

Auch JORES (37) erwähnte einerseits, daß beim Diabetes insipidus wegen der schweren Durchführbarkeit der Injektionstherapie die H-I als Behandlungsform immer wieder gewählt wurde und zwar meistens mit gutem, aber nur vorübergehendem Erfolg, wovon sich der Autor selbst in 3 Fällen überzeugen konnte. Andererseits hält JORES (38) doch die Behandlung mit Hypophysenhinterlappenschnupfpulver für angebracht, da sie kaum auf Schwierigkeiten stößt und in keiner Weise den fraglichen und immer nur begrenzten Erfolgen der H-I nachsteht. Mit dieser Beurteilung der H-I bei der Therapiefrage des Diabetes insipidus-Syndrom stimmen auch KÖTTGEN (41) und WALLRAFF (86) überein. Dagegen heben LUST-PFAUNDLER-HUSLER (48) bei der Substitutionstherapie dieses Krankheitsbildes die Depotwirkung der H-I hervor und betonen wie EPPINGER (19), HOFF (31) und STURM (79) das schlagartige Sistieren von Polyurie und Polydipsie schon wenige Stunden nach der Implantation. Diese unmittelbare Normalisierung des Wasserhaushaltes mit sinkender Harnmenge bei gleichzeitigem Anstieg der Harnkonzentration und Schwinden des quälenden Durstgefühls und Trinkzwanges ist auch allen in der Literatur niedergelegten Ergebnissen gemeinsam, dagegen wird aber eine verschieden lange Wirkungsdauer angegeben. HENI und MAST (29) finden eine mögliche Erklärung darin, daß bei leichten Erkrankungen von kürzerer Dauer die vorübergehende Ersatzbehandlung die Erholung des körpereigenen Organs herbeiführt.

So begründet auch RODECK (65) die länger anhaltenden Effekte nicht mit der hormonalen Wirkung der Kalbshypophyse, sondern wahrscheinlich wirkt das Implantat stimulierend auf noch funktionstüchtige Hypothalamusareale, Wiederum aber stellen v. MATOLAY (50) und später auch VOSS (85) die Frage auf, ob die Erfolgsquote nicht im Zusammenhang mit der Technik der Implantation stehe und ein Überblick der Literaturberichte zeigt auch darin Unterschiede bei den einzelnen Forschern. Besonders WESTMAN (87, 88) stellt gewisse technische Voraussetzungen auf, damit eine Implantation erfolgreich ist. Er fordert vor allem, daß die Implantation nicht später als 2 Stunden nach dem Tode des Tieres vorgenommen wird - nach GUMRICH (28) nicht später als 1/4 bis 1/2 Stunde - da sonst fermentative Vorgänge

den Hormongehalt der Hypophyse in unberechenbarer Weise verändern und verringern. Nur für eine sofortige Implantation frischer, lebender Hypophysen sprechen auch KYLIN (44), HORNBOSEL (32) und NIEHANS (58), während EHRHARDT auch dazu überging, das möglichst früh nach dem Tode des Tieres herausgenommene Organ bis zur Verwendung einzufrieren. Im allgemeinen wird dazu Kohlendäureschnee verwendet. FELLINGER und Mitarbeiter (26, 27) werfen die zur Implantation bestimmte Hypophyse zuerst in flüssige Luft und tauchen sie später in Kohlendäureschnee auf. Dadurch soll ein vollständiger Stillstand aller Zellvorgänge erreicht werden, so daß die Drüsen bei der Implantation praktisch wie lebend zur Wirkung kommen. Ein Teil der Autoren implantiert die ganze Hypophyse subcutan - FELLINGER (26), WESTMAN (87) - subfaszial - GUMRICH (28) - die meisten intramuskulär. Manche verwenden nur den Vorderlappen oder beim Diabetes insipidus nur den Hinterlappen der Drüse, andere zerschneiden die Hypophyse in Scheiben, um durch Oberflächenvergrößerung eine bessere Resorption zu erreichen. Das Verfahren von KYLIN (44), die mechanisch verkleinerte, mit physiologischer Kochsalzlösung von 37 bis 40° C verdünnte, Drüse intragluteal, auf mehrere Stellen verteilt, zu injizieren, hat weite Verbreitung gefunden, denn bei dieser Übertragungsart können die Patienten schon am nächsten Tag die Klinik verlassen. Bei DAMM und ZUR HORST-MEYER (9) wird das Organ in reiskorngroße Stücke zerschnitten und durch einen Trokar im Musculus glutaeus eingeschoben. EMMRICH (18) wählt bei der Implantation auch diesen Weg, legt aber zur Erhöhung der Depotwirkung beim Diabetes insipidus vor der Überpflanzung die Drüse für 2 Stunden in eine 0,5 %ige Zinkchloridlösung. GUMRICH (28) legt die Hypophyse kurz vor der Einpflanzung in ein Penicillinbad, wie auch NAJERA-AGUILELLA (57) zur reizlosen Einheilung Penicillinpulver in die Implantationswunde streut. EHRHARDT (14), v. BERGMANN (4) und auch NIEHANS (58) fordern besonders sorgfältige Blutstillung bei der Implantation, denn die Zellen des Vorderlappens seien gegen Blut äußerst empfindlich und gehen in Blutextravasaten rasch zugrunde. Meistens verwenden die Forscher Kalbshypophysen, daneben sind auch Schweine- und Ziegenhypophysen zur Anwendung gelangt und vorwiegend werden 2 Hypophysen auf einmal gegeben. Dagegen machen DAMM und ZUR HORST-MEYER (9) darauf aufmerksam, daß die Wirkungsdauer nicht von der Menge des implantierten Gewebes abhängt, wohl aber von der Größe der Implantationsteilchen. Auffallend sei das Fehlen jeglicher anaptylaktischer Erscheinungen auch bei mehrfacher Transplantation von Gewebe der gleichen Tiergattung innerhalb einem Monat, wenn das Gewebe in Stückchen eingepflanzt werde. Auch VOSS (85), KYLIN (44), FELLINGER (26), NIEHANS (58) betonen, daß schwere allergische Erscheinungen auch bei wiederholter Implantation nicht beobachtet wurden. Neben lokalen Unverträglichkeitssympto-

men, die meistens mit der Ausstoßung des Implantats enden, kann nur in den ersten Stunden bei manchen Patienten ein gewisses allgemeines Mißbehagen auftreten. Im Selbstversuch beschreiben BEIGLÖCK und CLOTTEN (3) dieses Stadium des Fremdeiweißeffektes, ähnlich wie bei Beginn eines Infektes, mit Übelkeit, Kopfschmerzen, fiebrigem Gefühl, dem rasch das Stadium der ACTH-Wirkung folgt im Sinne einer angenehmen Müdigkeit, verbunden mit Schmerzlinderung und Euphorie und schon nach etwa 24 Stunden bringt dann das Stadium des Ausklingens für mehrere Tage allgemeine Frische und das Gefühl des Belebtseins. Die Tatsache, daß die H-I nicht von allen Patienten in gleicher Weise vertragen wird und bei manchen Kranken zu geringen Allgemeinbeschwerden oder örtlichen Reaktionen am Transplantationsbett führt, ließ die Bildung von heterologen Antikörpern vermuten. Nach den neuesten Untersuchungen von ZUR HÖRST-MEYER (34) kommt ihnen jedoch keine wesentliche pathogenetische Bedeutung zu und es ist sogar möglich, daß es sich um Autoantikörper handelt, da sie auch bei Patienten nachzuweisen sind, bei denen keine Substitutionstherapie durchgeführt wurde.

Abschließend soll eine Zusammenstellung einen Überblick über die im Schrifttum veröffentlichten Ergebnisse der H-I beim Nanismus (Tab. 6) und beim Diabetes insipidus (Tab. 7) geben.

Tabelle 6: Resultate der H-I beim hypophysären Minderwuchs (nach Alter der Patienten geordnet)

Nr.	Autor	Pat. Alter	Implantation	Beobachtungszeit	Wachstum
1	KYLIN	9	2 K-H	3 1/2 Jahre	13 cm
2	KYLIN	11	2 K-H	4 1/2 "	15 "
3	KYLIN	11	2 K-H	1 1/2 "	10 "
4	MÜTING	13	10 H	3 Jahre	25 "
5	MÜTING	14	5 H	6 Monate	4,5 "
6	MÜTING	14	2 H	7 "	2,5 "
7	KYLIN	14	2 K-H	3 1/2 Jahre	8 "
8	NIEHANS	15	3 K-H	9 1/2 Monate	10 "
				3 1/2 Jahre	24 "
				14 "	32 "
9	MÜTING	15	2 H	5 Monate	2,5 "
10	MÜTING	15	2 H	1 Jahr	12 "
11	MÜTING	15	2 H	-	kein
12	NIEHANS	16	5 H + 2 Test.	9 Monate	7 cm
				mit 19 Jahren	171 cm groß
13	KYLIN	16	2 K H	2 Jahre	9 cm
14	KYLIN	17	2 K H	4 1/2 Jahre	6 cm
15	NIEHANS	17	2 H + 2 Test.	2 1/2 Jahre	16 "
16	MÜTING	17	5 H	6 Monate	4,5 cm
17	EHRHARDT	18	2 K H	1/2 Jahr	4 cm
18	N. AGUILELLA	18	1 K H	-	kein
19	LUKL	19	1 K H	-	9,5 cm
20	und		1 K H	-	8 cm
21	PAVEL	bis	2 K H	-	7 "
22	und		1 K H	-	kein
23	ZDENEK	21	1 K H	-	kein
24	HENI	21	2 x 2 K H	1 Jahr	5 cm
25	und	25	3 x 2 K H	-	kein
26	MAST	28	2 x 2 K H	1 Jahr	2 cm
27	KYLIN	28	2 K H	1 Jahr	kein
28	HENI und	35	3 x 2 K H	-	kein
29	MAST	41	3 x 2 K H	-	kein
30	DAMM und	-	1 K H	-	3 cm
31	Z. H. -MEYER	-	1 K H	-	kein
32	NAJERA	-	1 K H	-	erfolgreich
33	AGUILELLA	-	1 K H	-	"
34	"	-	1 K H	-	"

Tabelle 7: Wirkung der H-I beim Diabetes insipidus
(in der zeitlichen Reihenfolge der Veröffentlichungen geordnet)

Nr.	Autor	Alter	Implantation	Wirkungsbeginn	Wirkungsdauer	Technik d. Implantation
1	V. MATOLAY	25	1. I : 1 K H 2. I : 1 K H 3. I : 1 K H	unmittelbar	10 Monate 6 "	1 ganze Kalbshypophyse "
2	V. MATOLAY	28	1. I : 1 K H 2. I : 1 K H	"	bis jetzt 4 M. 2 Wochen bis jetzt 4 M. " " 2 "	implantiert "
3		31	1 K H	"	"	"
4		9	1 K H	"	einige Tage	"
5		8	1. I : 1 K H 2. I : 1 K H	"	3 Wochen 10 Monate	"
6		7	1 K H	"	b. jetzt 4 1/2 M.	"
7		7	1 K H	"	2 Wochen	"
8		4 1/2	1 K H	"	einige Tage	"
9	BARATH	-	1. I : 1 K H 2. I : 1 K H	sofort keinen Durst mehr	einige Monate 9 Monate	1 ganze K - H implantiert
10		28	1 K H	"	8 Wochen	"
11	KYLIN	-	H H L	am ersten Tag	1 x bis 3 Jahre	H H L intraglut., injiziert
13		-	H H L	"	2 x Rezidiv	H H L implan- tiert
14	NIEHANS	-	H H L	Durst sofort weg	unbekannt	ganze Hypophy- se implantiert
15		14	H H L	"	bis jetzt 4 M.	H H L in reiskorn- großen Stücken injiziert
16	HORNBOSTEL	17	2 K H	sofort	4 Monate	H H L in o, 5 % Zink-Chlor. H H L injiziert
17		18 1/2	2 K H	"	bis jetzt 4 M.	H H L "
18	DAMM und	-	H H L	in ersten Tagen	10 bis	H H L "
21	Z. H. - MEYER	-	H H L	"	13 Tage	H H L "
22	EMMRICH	-	H H L	sofort	7 - 12 Tage	H H L "
23		-	H H L	"	11-17 Tage	H H L "
24	BRAUN - STEINER	39	1. I : H H L 2. I : H H L	augenblicklich "	1 Woche 3 Wochen	H H L "
25	NAJERA -	6	2 H H L	-	6 Monate	H H L implantiert
26	AGUILELLA	32	2 H H L	-	keinen Erfolg	H H L "
27	JORES	-	-	-	erfolgreich	-
28	"	-	-	-	"	-
29	"	-	-	-	"	-
30	FELLINGER	-	2 H H L	in ersten Tagen	bis 6 Wochen	H H L injiziert
31	"	-				
32	HENI und	-	Inj. von gem. T.	2 - 4 Stunden	3 - 9 Tage	Infekt. von zu Brei gemahlenen Teilen
34	MAST	-	" " "	2 - 4 Stunden		
35	HENI und	-	Hyp. in Kapsel	3. - 4. Tag	10 - 20 Tage	Hypophyse in Kap- sel
39	MAST	-	" " "	3. - 4. Tag	10 - 20 "	
40	HENI und	-	H in Scheiben	2. Tag	8 - 12 "	Hypophyse in Schei- ben geschnitten
42	MAST	-	geschnitten	2. Tag		
43	MICHAIL und	18	H - I	-	1 Woche	H H L implantiert
44	SUMIYOSKI	-	-	-	3 Tage	H H L "
45	"	-	-	-	27 Tage	H H L "
46	STEUDL	-	-	in ersten Tagen	5 Tage	H H L "
47	ROLLER	-	H H L : I	" " "	6 Tage	H H L "
48	MILOVANOVIC	-	H - I	-	2 Monate	ganze Hypophyse implantiert
49	RÜDER WOLF	-	H - I	-	7 "	" "
50	SACORAFFOS	-	H - I	-	einige Monate	" "

Alle diese Veröffentlichungen zeigen, bei nur sehr vereinzelt auftretenden geringen Nebenerscheinungen, meist günstige Resultate der H-I bei hypophysären Unterfunktionen. So ist man auch an der Kinderpoliklinik beim hypophysären Minderwuchs seit Jahren zur Implantationstherapie übergegangen, sowohl durch die Literaturberichte als durch die Tatsache angeregt, daß es kein wirksames und zuverlässiges Wachstumshormonpräparat gibt. Im ganzen ist ja auch bei der H-I die Aussicht, den Wachstumsrückstand vollkommen auszugleichen und eine normale Statur zu erzielen, nicht groß, wohl aber ist damit die Erwartung verknüpft, das Wachstum kleinwüchsiger Menschen während der Wachstumsperiode zu stimulieren und eine mehr oder minder starke Vergrößerung der Gestalt zu erreichen. Anhand der Krankengeschichten sollen zunächst im folgenden diese Ergebnisse dargestellt werden und zwar in der zeitlichen Reihenfolge der Implantation. Dabei werden die Längenmaße der Patienten vor der Implantation und bei der letzten Nachuntersuchung in Form der Somatogramme, die an der Kinderpoliklinik (83) berechnet wurden, wiedergegeben. Rechts neben der cm-Skala sind beim Somatogramm die doppelten mittleren quadratischen Abweichungen = 2σ für jede Altersstufe angegeben. Sie stellen die obere und untere Grenze der Norm dar. Auch übereinstimmend mit den Angaben von DE RUDDER (69) spricht somit ein Längendefizit größer als 2σ für Minderwuchs und ein Längendefizit größer als 3σ für Zwergwuchs.

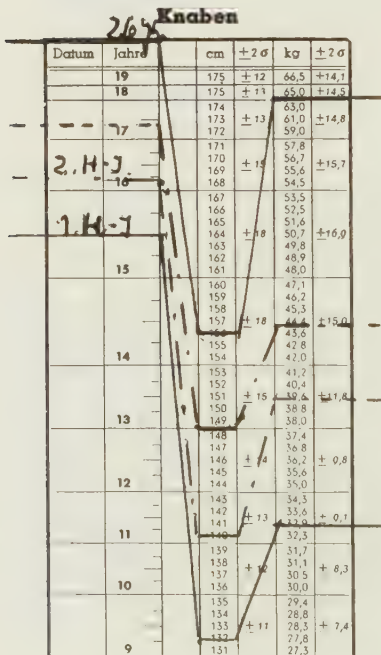
Fall 1 Eb. W.	Archivfach 40 a	1. Implantation 24. 2. 49
geb. 1. 7. 33	Krankenbl. Nr. 635	2. Implantation 4. 10. 49

Patient kam zur stationären Aufnahme wegen hochgradigen Rückstandes in der körperlichen Entwicklung, bei normaler geistiger, und zunehmender Vergrößerung des Kopfes, der schon bei Geburt auffallend groß gewesen sei.

Der 15 1/2-jährige Patient hatte mit 132 cm die Größe eines 10-jährigen und mit 32, 7 kg das Gewicht eines 11 1/4-jährigen Kindes und einen auffallend großen Kopf (62 statt 55 cm), ferner fiel die Unterentwicklung des Genitals auf. Die Ossifikation im Handwurzelgebiet entsprach einem Alter von 10 Jahren. Ophthalmologisch ergab sich eine geringgradige Opticusatrophie mit geringer konzentrischer Einschränkung des Gesichtsfeldes für weiß und rot. Die Encephalographie zeigte bei normalem Liquorbefund eine hochgradige Erweiterung besonders des rechten Ventrikels. Röntgenologisch stellte sich eine starke Erweiterung der Sella dar. Da keine neurologischen Ausfälle bestanden und sich kein Anhalt für einen Gehirntumor ergab, wurde die hypo-

physäre Unterfunktion als Folge des mit großer Wahrscheinlichkeit seit Geburt bestehenden Hydrocephalus internus angesehen und am 24. 2. 49 die erste Implantation einer Kalbshypophyse vorgenommen. Bei der Wiederaufnahme nach 7 Monaten war der Knabe 8 cm gewachsen, auf die Größe bezogen, einem Wachstum von 1 3/4 Jahren entsprechend. Genitale noch hypoplastisch, doch weisen beginnende Pubes, Stimmbruch, allgemeine Kräftigung auf einen gewissen Entwicklungsfortschritt hin. Die Handwurzelaufnahme zeigt ein Knochenkernalter von 12 Jahren und deutlich kräftigeren Knochenbau, Vergrößerung der Knochenkerne sowie Neubildung des damals noch fehlenden Kerns des Os pisiforme. Am 4. 10. 49 zweite Implantation einer Kalbshypophyse.

Bei der ambulanten Nachuntersuchung im November 1950 zeigt sich, daß die allgemeine Entwicklung weiter fortgeschritten ist: Beginnende Achsel-, kräftige Schambehaarung, Genitale kräftig entwickelt, tiefe dunkle Stimme. Die Größe des nun 17 1/4-jährigen Patienten entspricht mit 149 cm dem Längsenalter von 13 Jahren und ergibt bei einer Beobachtungszeit von 1 3/4 Jahren einen Wachstumsschub von 17 cm, entsprechend auf die Größe bezogen, einem Wachstum von 3 3/4 Jahren.

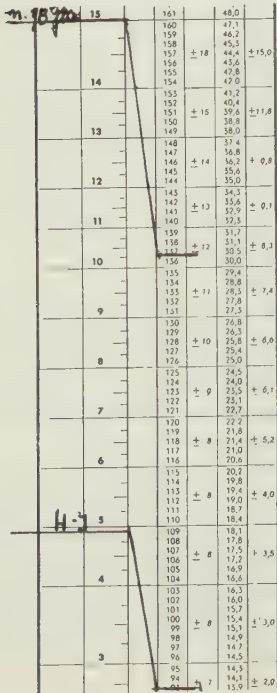


Das Längendefizit betrug vor der Implantation: 3,5 σ
bei der letzten Nachuntersuchung: 3,16
in einer Beobachtungszeit von 11 Jahren
erfolgte nach 2 H-I
ein Wachstumsschub von 24 cm

Die letzte Nachuntersuchung im Januar 1960 zeigt: Patient ist 26 1/2 Jahre alt, voll entwickelt und von gutem Allgemeinzustand. Größe von 156 cm und Proportionsmessungen ergeben ein Alter von 14 1/2 Jahren, Kopf mit 64,5 cm statt 56,1 cm immer noch auffallend groß. Röntgenologisch ergibt sich: eine altersentsprechende Ossifikation im Handwurzelgebiet, Epiphyserfugen geschlossen, bei Vergleich mit früheren Aufnahmen zeigen sich Sella- und Schädelgröße als unverändert. Patient hat keine Lehre durchgemacht, weil er damals wegen seiner Größe nirgends als Lehrling genommen wurde. Er ist jetzt als Heizer in einem Werk tätig.

Fall 2 Ho. W. Archivfach 22 d 1. Implantation 25.10.49
geb. 20.11.44 Krankenbl.: 1892/152

Bei dem fast 5-jährigen Kind fiel bei normaler geistiger Entwicklung seit Ende des ersten Lebensjahres der Rückstand in der Längenentwicklung auf. Beide Eltern sind unter mittelgroß. Der Knabe entsprach der Körperlänge von 93 cm nach einem Alter von 2 3/4 Jahren und hatte nach Längensoll



Das Längendefizit betrug vor der Implantation: 3,8 σ
Bei der letzten Nachuntersuchung 2,6 σ in einer Beobachtungszeit von 10 Jahren erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 44 cm

ein Gewichtsdefizit von 2 kg. Die Knochenkernentwicklung entsprach mit 4 statt 8 Knochenkernen im Handwurzelgebiet einem Alter von 2 1/2 Jahren. Es ergab sich kein Anzeichen für Hypothyreose. Die Stoffwechseluntersuchungen zeigten auffallend niedrige Nüchternblutzuckerwerte, flache Belastungskurve und steilen Anstieg auf Adrenalin. Verdünnungs- und Konzentrationsversuch nach VOLHARD ergab normale Werte, Sella war röntgenologisch o. B. Am 25. 10. 49 erfolgte bei dem fast 5-jährigen Jungen eine Kalbshypophysenimplantation, um den hypophysären Minderwuchs therapeutisch zu beeinflussen. Nach der Implantation fehlen ambulante Kontrollen, sowie auch jetzt bei Fall 2 nur kurze schriftliche Angaben erhalten werden konnten: Der jetzt 15 jährige Junge steht in der Lehre. Die Pubertät sei verzögert, die Größe entspricht jetzt mit 137 cm einem Alter von 10 1/4 Jahren.

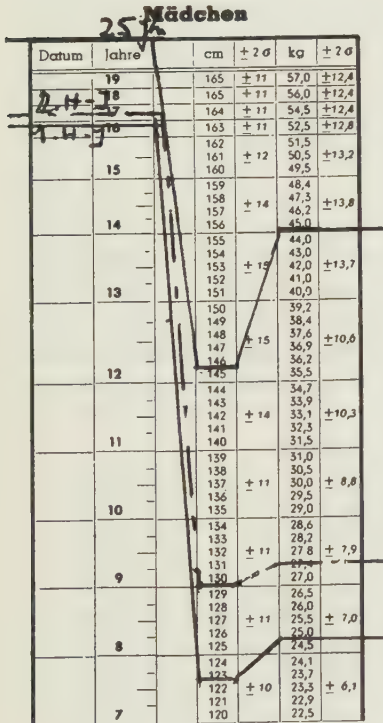
Fall 3: Ma. R.	Archivfach 22 d	1. Implantation 11. 10. 51
geb. 26. 11. 34	Krankenbl.: 2386/365	2. Implantation 25. 3. 52

Die fast 17 jährige Patientin ist seit 4 Jahren in der Entwicklung stark zurückgeblieben und hatte mit 123 cm die Größe eines normalen 7 3/4 jährigen und mit 25 kg das Gewicht eines 8 1/4 jährigen Mädchens. Auch Kopfumfang war altersgemäß 5 cm zu klein. Hypogenitalismus, noch keine Menarche. Handwurzel-aufnahmen ergaben eine Knochenkernentwicklung von 10 Jahren. Adrenalin-test und Staubkurve entsprachen der Norm eines 8 jährigen Kindes. Klinisch fanden sich als Zeichen einer Hypothyreose eine nackte Trachea, ein Grundumsatz von minus 20 % und im EKG eine relative Bradykardie mit niederer P-Zacke. Therapeutisch wurde bei gleichzeitiger Gabe von Thyreoidin und Bepanthen am 11. 10. 51 eine Kalbshypophyse in die Bauchhaut implantiert.

Bei der Wiederaufnahme nach 5 Monaten zeigte sich ein Wachstum von 7 cm, ein deutlicher Fortschritt in der Knochenkernentwicklung (entsprechend einem Alter von 12 Jahren) und im ganzen machte das Mädchen, das nun 130 cm groß war, einen frischeren Eindruck. Am 25. 3. 52 wurden 2 Kalbshypophysen implantiert, dazu als Therapie weiterhin Thyreoidin und Bepanthen.

Unmittelbar nach dieser 2. Implantation fehlen auch in diesem Fall (Patientin ist von auswärts) ambulante Nachuntersuchungen und genaue Wachstumsangaben. Jetzt nach 8 Jahren wurde uns auf Anfrage folgendes mitgeteilt: Patientin ist jetzt 25 Jahre alt und arbeitet in einem Exportbetrieb. Sie sei bis vor 3 Jahren ständig gewachsen und ist nun 146 cm groß, entsprechend einem

Längenalter von 12 1/4 Jahren, bei einem Gewicht von 45 kg, entsprechend 14 Jahren. Mit 18 Jahren erfolgte Menarche, seitdem seien die Menses regelmäßig.



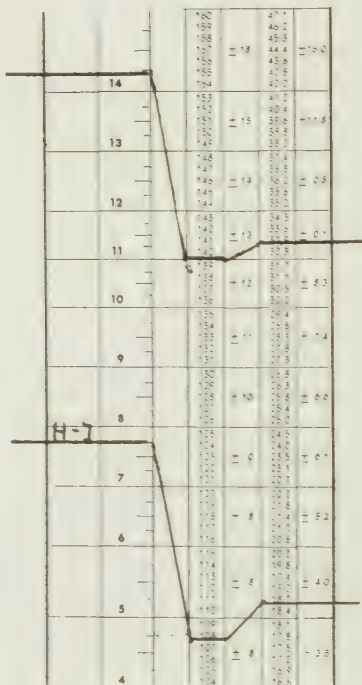
Das Längendefizit betrug vor der Implantation: 7,2 σ bei der letzten Nachuntersuchung 3,4 σ in einer Beobachtungszeit von 8 Jahren erfolgte nach 2 Implantationen von 3 KH ein Wachstumsschub von 23 cm

Fall 4: Fo. K-H. Archivfach 22 d 1. Implantation 21.7.53
geb. 21.9.45 Krankenbl. 668/70

Seit Mai 1953 war Patient wegen Entwicklungsrückstandes und schlechter Schulleistungen in der Heckscher Klinik München. Bei der stationären Aufnahme in der Kinderpoliklinik entsprach die Größe von 108 cm bei dem 7 3/4 jährigen Knaben einem Längenalter von 4 3/4 Jahren und das Gewicht einem Alter von 5 Jahren. Das Knochenkernalter betrug 5 1/2 Jahre, das Zahnalter zeigte Rückstand. Röntgenaufnahmen des Schädels waren normal.

Klinisch zeigte sich beim Volhard-Versuch gute Wasserausscheidung und Konzentration; die Insulinempfindlichkeit war erhöht, der Grundumsatz betrug minus 7%, nach Eiweißbelastung plus 11%. Am 21. 7. 1953 wurde die Implantation einer Kalbshypophyse vorgenommen, um die leichte hypophysäre Unterfunktion zu beeinflussen. Zum geistigen Rückstand in der Entwicklung sei noch erwähnt, daß, nach Angaben der Heckscher Klinik, der Junge bereits mit 4 Wochen Keuchhusten und anschließend Windpocken und Masern durchgemacht haben soll.

In der weiteren Folge konnte erst jetzt im Januar 1960 eine ambulante Nachuntersuchung erfolgen. Da der Junge auch nicht den Anforderungen der Hilfsschule entsprechen konnte, wurde er vor etwa 2 Jahren in das Kinderhaus Haar überwiesen. Er hat lange Jahre gestottert und spricht jetzt undeutlich, langsam und schwer. Seine 3 Brüder entwickeln sich körperlich und geistig normal. Patient ist jetzt 14 1/4 Jahre alt und hat die Größe von 140 cm. Seine Größe, sein Gewicht sowie Proportionsmessungen entsprechen einem Alter von 11 Jahren, die Ossifikation einem Alter von 11 1/2 Jahren, Zahnentwicklung ist altersentsprechend, Genitale noch kindlich, fehlende sekundäre Geschlechts-



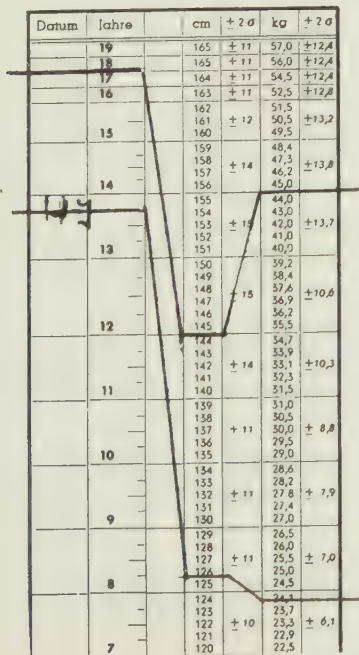
Das Längendefizit betrug vor der Implantation 3,5 σ bei der letzten Nachuntersuchung 1,7 σ in einer Beobachtungszeit von 6 1/2 Jahren erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 32 cm Patient hat die unterste Grenze der Norm seines Alters erreicht.

merkmale. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergibt keinen Anhalt für sichere pathologische Verhältnisse.

Fall 5: Wo.B. Archivfach 40 a 1. Implantation 24,8,55
geb. 29.10.41 Krankenbl. 915/120

Das Mädchen kam wegen zunehmender Schwerhörigkeit und seit 2 Jahren bestehenden Wachstumsstillstandes zur stationären Aufnahme. Sie sei im Gegensatz zu den Geschwistern geistig wenig rege und komme in der Schule schwer mit.

Das 13 3/4 jährige Mädchen hatte bei der Aufnahme mit 126 cm die Größe eines 8 3/4 jährigen Mädchens und auf die Länge bezogen ein Untergewicht von 2 kg. Die Knochenkernentwicklung entsprach einem Alter von 9 Jahren. Im Volhard-Versuch waren Wasserausscheidung und Konzentration normal, die Traubenzuckerbelastung ergab pathologische Staub-Effekte, Grundumsatz noch im Bereich der Norm, die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war geringfügig vermindert. Die Schwerhörigkeit konnte nicht eindeutig geklärt werden. Die seitliche Schädelaufnahme und der Augenhintergrund waren o.B. Die Pneumo-



Das Längendefizit betrug vor der Implantation 3,7 σ bei der letzten Nachuntersuchung 3,6 σ in einer Beobachtungszeit von 4 1/4 Jahren erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 19 cm

encephalographie ergab stark eiweißhaltigen Liquor und einen Stop im Aqueduct. Eine rechtsseitige Carotisangiographie sicherte die Diagnose des Hydrocephalus occlusus. Um wenigstens die Hypophysenunterfunktion zu kompensieren, erfolgte am 24.8.55 die Implantation einer Kalbshypophyse.

Auch bei dieser Patientin liegen keine Angaben über die nächste Zeitspanne nach der H-I vor.

Jetzige schriftliche Angaben ergeben in 4 1/4 Jahren ein Wachstum von 19 cm. Die jetzt 18 jährige Patientin ist berufstätig und hat mit 145 cm die Größe einer 12-jährigen. Mit 16 Jahren trat die Menarche ein.

Fall 6: Br. H-P	Archivfach 22 d	1. Implantation 28.9.55
geb. 8.10.40	Krankenbl. 1223/184	

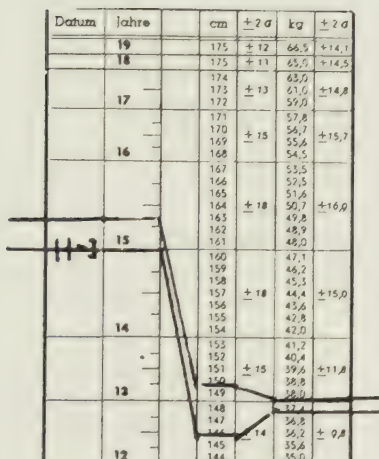
Bei dem Knaben fiel seit dem 6. Lebensjahr ein Zurückbleiben im Längenwachstum auf. Die Eltern sind 178 bzw. 168 cm groß, die beiden jüngeren Brüder zeigen normales Wachstum.

Der fast 15 jährige Junge hatte mit 146 cm die Größe von ca. 13 Jahren, sein Gewicht von 36,9 kg entsprach einem Alter von 12 1/2 Jahren, die Ossifikation der Handwurzelknochen entsprach dem Alter von 11 1/2 Jahren. Noch keine Anzeichen für sekundäre Geschlechtsmerkmale. Klinisch war die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und Corticoide, bezogen auf das Alter, erniedrigt, außerdem fand sich eine pathologische Blutzuckerkurve und eine fehlende spezifisch dynamische Eiweißwirkung. Die seitliche Schädelaufnahme stellte in Form und Ausmaßen die Sella in der Norm dar. Am 28.9.1955 wurde eine Kalbshypophyse implantiert.

Bei der ersten ambulanten Kontrolle am 2.12.55 ergab sich innerhalb von 2 Monaten ein Wachstumsschub von 2 cm

Genau das gleiche Wachstum von 2 cm in 2 Monaten wurde bei der zweiten Nachuntersuchung am 2.2.56 festgestellt. Die Größe von 150 cm entsprach der unteren Grenze der Altersnorm.

Jetzt, nach einer Zeitspanne von 4 1/4 Jahren, konnten keine Angaben über Wachstum und Eintritt der Pubertät ermittelt werden.



Das Längendefizit betrug vor der Implantation 1,7 σ bei der letzten Nachuntersuchung 1,4 σ in einer Beobachtungszeit von 4 Monaten erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 4 cm die Größe des Patienten liegt innerhalb der Norm des Alterssolls.

Fall 7: Wu. K.
geb. 22.5.39

Archivfach 22 d
Krankenbl. 800/105

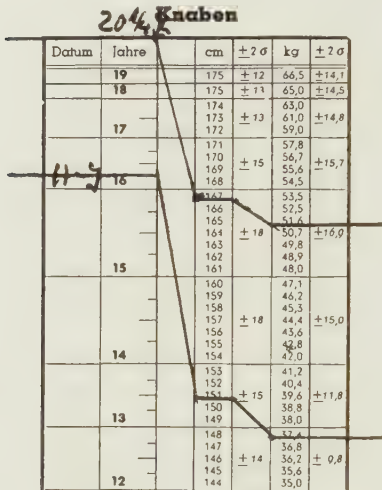
1. Implantation 24.8.55

Seit etwa dem 5. Lebensjahr bestand bei dem Jungen deutlicher Entwicklungsrückstand.

Patient hatte mit 16 1/4 Jahren die Größe (151 cm) eines 13 1/2-jährigen und das Gewicht eines 12 1/2-jährigen Jungen, die Körperproportionen waren grazil. Nur spärliche Pubes- und fehlende Axillarbehaarung. Die Ossifikation im Handwurzelgebiet entsprach einem Alter von 13 Jahren, Schädel war röntgenologisch unauffällig, am Augenhintergrund ließen sich keine Besonderheiten feststellen. Der Grundumsatz war mit plus 4 % normal. Der Junge zeigte erhöhte Kohlenhydrattoleranz (flache Blutzuckerkurve im Staub-Traugott). Bei der Adrenalinbelastung erhöhter Anstieg in verjüngter Zeit. Bei der Insulinbelastung ergab sich verstärkter Abfall in relativ kurzer Zeit. Volhard-Versuch zeigte normale Wasserregulation. Am 24.8.1955 wurde eine Kalbshypophyse implantiert, die reizlos einheilte. Angaben über den Wachstumsschub unmittelbar nach der Implantation liegen bei diesem Patienten nicht vor.

Nach 4 1/2 Jahren wurde auf die jetzige Anfrage im Februar 1960 folgendes berichtet: Patient ist 20 3/4 Jahre alt und zur Zeit als Mechanikerlehrling

tig. Er ist voll entwickelt, sein Körpergewicht ist 51 kg, seine Größe 167 cm, entsprechend der Norm der Erwachsenengröße.



Das Längendefizit betrug vor der Implantation: 2,4 σ bei der letzten Nachuntersuchung 1,3 σ in einer Beobachtungszeit von 4 1/2 Jahren erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 16 cm. Patient hat die Norm der Erwachsenengröße erreicht.

Fall 8; Wei. R. Archivfach 22 d
geb. 11.10.41 Krankenbl. 1696/257

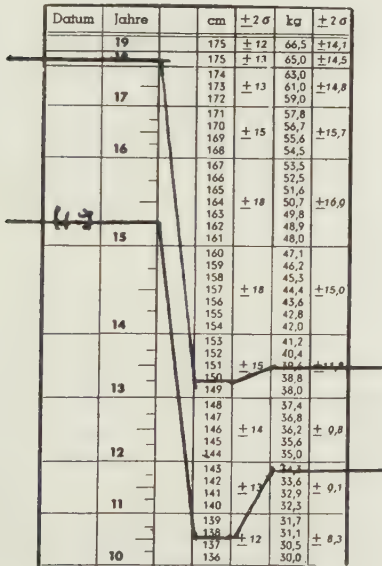
1. Implantation 29.1.57

Der Junge ist seit Geburt in der körperlichen und geistigen Entwicklung zurückgeblieben. Er besuchte die Hilfsschule und ist jetzt Lehrling in einer Glaserei, sei aber dieser Arbeit weder körperlich noch geistig gewachsen.

Der 15 1/4 jährige Patient hatte mit seiner Größe von 137,5 cm ein Längenalter von 10 3/4 Jahren und mit 34,2 kg ein Gewichtsalter von 11 3/4 Jahren. Das Knochenkernalter war 13 jähr., das Zahnalter 10 bis 11 jähr., das Intelligenzalter 9 jähr. Hypogenitalismus, noch keine Anzeichen für eine beginnende Pubertät. Klinisch ergaben die Blutzucker- und Adrenalinbelastungskurve, sowie die Wasserregulation nach Volhard und Grundumsatzbestimmung keinerlei pathologische Werte, die 17 Ketosteroid-Ausscheidung war altersentsprechend. Röntgenologisch war der Schädel unauffällig. Am 29.1.1957 wurde eine Kalbshypophysenimplantation vorgenommen. Da der Patient nicht zur Nachun-

tersuchung kam, haben wir keine Kontrolle über das Wachstum im Anschluß an die H-I.

Am 19. Dezember 1959 - nach gut 2 3/4 Jahren - erfolgte die erste ambulante Nachuntersuchung. Der Patient ist jetzt 18 2/12 Jahre alt und noch in der gleichen Glaserei tätig. Seine Größe von 150 cm entspricht einem Längsenalter von 13 1/4 Jahren, ebenso sein Gewicht von 39 kg. Die Proportionsmessungen entsprechen einem Alter von 14 bis 15 Jahren, die Ossifikation im Handwurzelgebiet einem Alter von 14 Jahren, die distalen Unterarmepiphysen sind noch nicht geschlossen. Genitale kräftig entwickelt, Pubes- fehlende Axillarbehaarung, tiefe Stimme.



Das Längendefizit betrug vor der Implantation 2,7 σ bei der letzten Nachuntersuchung 3,8 σ in einer Beobachtungszeit von 3 Jahren erfolgte nach einer H-I ein Wachstumsschub von 12,5 cm

Fall 9: Bu. R.
geb. 29. 1. 43

Archivfach 22 d
Krankenbl. 257/54

1. Implantation 28.5.57

Die körperliche Entwicklung des Jungen war stets mehr schwächlich und verzögert, die geistige Entwicklung war stets seinen Altersgenossen voraus. Die Eltern sind verhältnismäßig klein (168 bzw. 156 cm), die 3 Schwestern sind normal groß. Seit einem Jahr bestehe hartnäckige Verstopfung mit zeitweilig

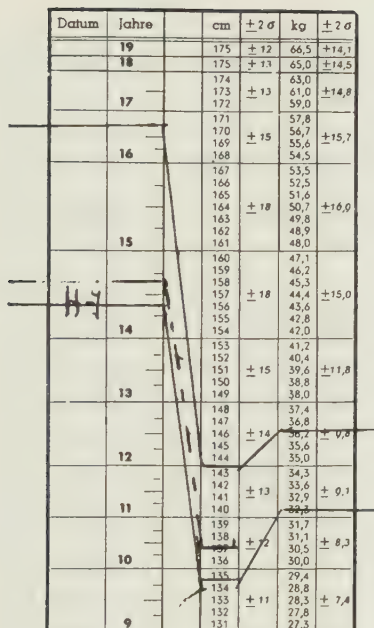
kolikartigen Leibschmerzen.

Der 14 1/2 jähr. Bub hatte mit 134,5 cm ein Längenalter von 9 1/2 Jahren und mit 32,4 kg ein Gewichtsalter von knapp 11 Jahren. Ossifikationsalter entsprach 12 Jahren, die Proportionsmessungen ergaben keine typischen Abnormitäten. Intelligenzalter eindrucksmäßig mindestens dem Lebensalter entsprechend. Genitale noch infantil, keine Sekundärbehaarung. Der Volhard-Wasserversuch ergab gute Ausscheidung, gutes Verdünnungs- und Konzentrationsvermögen der Niere. Bei der Zucker- Adrenalin- und Insulinbelastung zeigten sich normale Kurven. Die 17-Ketosteroidausscheidung sowie die Röntgenaufnahme des Schädels ohne pathologischen Befund. Da der Grundumsatz etwas niedrige Werte ergab, erfolgte neben der Implantation einer Kalbshypophyse, die störungsfrei einheilte, der Beginn einer Trijodthyroninbehandlung.

Bei der 1. ambulanten Nachuntersuchung am 30.7.1957 war die Größe des Patienten 136 cm. Er ist somit innerhalb von 2 Monaten 1,5 cm gewachsen.

Die 2. Kontrolle am 2.9.1957 ergab mit 137 cm einen Wachstumsschub von 2,5 cm innerhalb von 3 Monaten. Nach Angabe des Patienten soll er im Februar/März 1958 bei einer Messung in der Schule 140 cm groß gewesen sein, das würde bedeuten, daß er in 9 Monaten 5,5 cm gewachsen sei, was auf die Größe bezogen einem Wachstum von 1 1/4 Jahren entspricht.

Am 16. Dezember 1959 war die 3. ambulante Nachuntersuchung: der fast 17-jährige Patient ist in einem Büro tätig. Seine Größe mit 144 cm entspricht einem Längenalter von 12 Jahren, sein Gewicht mit 36,5 kg entspricht einem Gewichtsalter von 12 1/1 Jahren, die Knochenkernentwicklung einem Alter von 13 Jahren, Proportionsmessungen entsprechen der Größe. Kein Rückstand in der Zahnentwicklung. Jetzt puberaler Schub deutlich, beginnende Axillar- und Pubesbehaarung. Keine trockene Haut, kein struppiges Haar, Schilddrüse etwas klein. Obstipation besteht immer noch. Da die Epyphysenfugen noch offen sind, wurde auf Wunsch des Patienten anfangs Januar 1960 die 2. Implantation einer frischen Kalbshypophyse durchgeführt.



Das Längendefizit betrug vor der
Implantation: 2,3 σ
bei der letzten Nachuntersuchung
3,4 σ
in einer Beobachtungszeit von
2 1/2 Jahren erfolgte nach einer
H-I ein Wachstumsschub von
9,5 cm

Fall 10: Dan, W. Archivfach 22 d 1. Implantation 2.4.57
geb. 28.9.44 Krankenbl. 209/358 2. Implantation 6.12.57

Die Entwicklung war von Anfang an schwächlich und verzögert. Bei normaler geistiger Entwicklung bestand seit Geburt - Frühgeburt - Wachstumsrückstand.

Der 12 1/2 jährige Knabe zeigte einen Rückstand des Längenwachstums um beinahe 3 Jahre und einen Rückstand des Körpergewichts um 3 1/2 Jahre. Das Knochenkernalter entsprach einem 9-jährigen, das Zahnalter einem 11-jährigen. Die anthropologischen Messungen ergaben etwa altersentsprechende Relationen. Normale Blutzucker- und Adrenalinbelastungskurve, auch der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch ergab eine normale Nierenfunktion. Die 17-Ketosteroideausscheidung war an der oberen Grenze der Altersnorm, die Werte beim Grundumsatz lagen eher etwas niedrig. Für eine Hypophysenunterfunktion sprach, außer Minderwuchs- und Knochenkernrückstand, auch der Hypogonitalismus. Am 2.4.1957 wurde eine frisch entnommene Kalbs-

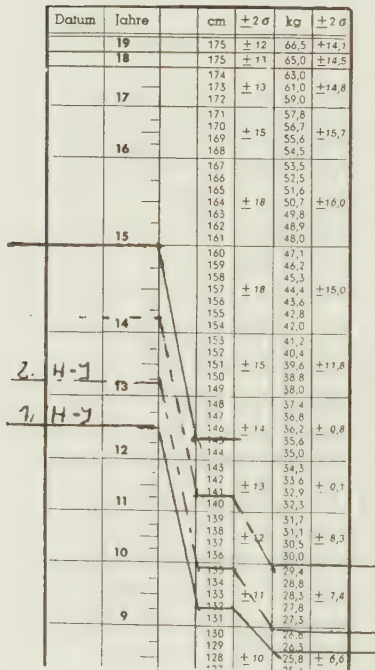
hypophyse implantiert. Die erste Nachuntersuchung am 11. 7. 1957 zeigte ein Wachstum von 2,5 cm innerhalb dieser 3 Monate. Patient war 134,5 cm groß. Am 19. 11. 57 ließ sich mit der Größe von 135 cm innerhalb von 7 Monaten nach der ersten H-I ein Wachstumsschub von 3 cm feststellen, entsprechend auf die Größe bezogen, dem Soll von 8 Monaten. Genitale noch hypoplastisch.

Am 6. 12. 1957 2. Implantation einer Kalbshypophyse, gleichzeitig Beginn einer Predalon-Kur - Januar bis Mai 1958 - .

Die 1. Messung nach der 2. Implantation zeigte am 18. 4. 1958, also 4 Monate nach der 2. H-I, ein Wachstum von 3 cm, Patient war 138 cm groß.

Ein Jahr nach der 2. H-I am 8. 12. 1958 war der Patient 141 cm groß. Er war also in der Zwischenzeit 6 cm gewachsen, entsprechend auf die Größe bezogen, einem Wachstum von 1 1/2 Jahren.

Die ambulante Nachuntersuchung am 21. 5. 1959, also fast 1 1/2 Jahre nach der 2. H-I ergab mit der Länge von 145 cm ein Wachstum von 10 cm, entsprechend dem Soll von 2 1/2 Jahren und jetzt deutlichen puberalem Schub.



Das Längendefizit betrug vor der Implantation 2,0 σ bei der letzten Nachuntersuchung 1,6 σ in einer Beobachtungszeit von 2 1/4 Jahren erfolgte nach 2 H-I ein Wachstumsschub von 13 cm die Größe des Patienten entspricht der unteren Grenze der Altersnorm.

Fall 11: Mei, S.	Archivfach 22 d	1. Implantation 20. 8. 57
geb. 6. 10. 44	Krankenbl. 826/135	2. Implantation 26. 3. 58

Bei diesem Mädchen war die körperliche und geistige Entwicklung immer etwas verzögert, fließende Umgangssprache erst ab 6. Lebensjahr.

12 3/4-jähriges Mädchen mit der Größe von 117 cm, entsprechend dem Längenalter von 6 1/2 Jahren und einem Gewichtsalter von 7 Jahren und auffallend altem Gesichtsausdruck. Die Körperproportionen entsprachen denen einer 7 bis 8-jährigen, der Entwicklungstest ergab ein Intelligenzalter von 10, 2 Jahren, das Zahn- und Knochenkernalter betrug 9 Jahre. Sekundäre Geschlechtsmerkmale fehlten völlig. Skelettsystem incl. Schädel röntgenologisch unauffällig. Die Funktionsprüfung der Hypophyse ergab deutliche Ausfälle: Insulinempfindlichkeit sehr gesteigert mit verzögerter Gegenregulation. Wasserversuch zeigte wiederholt recht stark verzögerte Ausscheidungs- und fehlende Verdünnungsfähigkeit, Nachturinmengen überstiegen die des Tages stets um das doppelte und die 17-Ketosteroidausscheidung war sehr niedrig. Staub-Traugott und Thorntest normal. Die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion ergab mäßige Erniedrigung des Grundumsatzes. Am 20. 8. 1957 wurde eine Kalbshypophyse unter die Bauchhaut implantiert.

Nach 7 Monaten kam das Mädchen wieder zur stationären Aufnahme. In der Zwischenzeit 2 cm gewachsen (normal 4 cm), keine sekundären Geschlechtsmerkmale, auch aspektmäßig sowie klinische Befunde unverändert. Der Grundumsatz war jetzt stark vermindert, schütteres Haar, wenig tastbares Schilddrüsengewebe, sehr trockene Haut und allgemeine Verlangsamung sprachen ebenfalls für sekundäre Hypothyreose. Deshalb nach nochmaliger Hypophysenimplantation am 26. 3. 1958 Beginn einer Thyreoidin Medikation.

Die ambulante Nachuntersuchung am 20. 3. 1959 ergab bei einer Größe von 123 cm ein Wachstum von 4 cm in einem Jahr nach der 2. H-I und gleichzeitiger Gabe von Thyreoidin.

Am 23. 12. 1959 teilte uns der behandelnde Kinderarzt mit, daß er den Eindruck habe, daß die Implantationstherapie erfolgreich war. Wachstumsmäßig hielt die Wirkung noch an, die laufenden Kontrollen ergeben ein Wachstum von 1 cm pro 1/4 Jahr, die Entwicklung allerdings sei weiter unbeeinflusst. Die jetzt 15-jährige Patientin besucht die 8. Klasse der Volksschule, ist jetzt 127 cm groß, entsprechend einem Längenalter von 8 1/2 Jahren, die Menarche ist noch nicht eingetreten.

Datum	Jahre	cm	+ 2 σ	kg	+ 2 σ
	19	165	± 11	57,0	± 12,4
	18	165	± 11	56,0	± 12,4
	17	164	± 11	54,5	± 12,4
	16	163	± 11	52,5	± 12,8
		162		51,5	
		161	± 12	50,5	± 13,2
		160		49,5	
	15	159		48,4	
		158		47,3	
		157	± 14	46,2	± 13,8
		156		45,0	
	14	155		44,0	
		154		43,0	
2. H-I		153	± 15	42,0	± 13,7
		152		41,0	
	13	151		40,0	
1. H-I		150		39,2	
		149		38,4	
		148		37,6	
		147	± 15	36,9	± 10,6
		146		36,2	
		145		35,5	
	12	144		34,7	
		143		33,9	
		142	± 14	33,1	± 10,3
		141		32,3	
		140		31,5	
	11	139		31,0	
		138		30,5	
		137	± 11	30,0	± 8,8
		136		29,5	
		135		29,0	
	10	134		28,6	
		133		28,2	
		132	± 11	27,8	± 7,9
		131		27,4	
		130		27,0	
	9	129		26,5	
		128		26,0	
		127	± 11	25,5	± 7,2
		126		25,0	
	8	125		24,5	
		124		24,1	
		123		23,7	
		122	± 10	23,3	± 6,1
		121		22,9	
		120		22,5	
	7	119		22,0	
		118		21,5	
		117	± 9	21,0	± 5,2
		116		20,5	
		115		20,0	
	6				

Das Längendefizit betrug vor der
Implantation 4,2 σ
bei der letzten Nachuntersuchung
5,5 σ
in einer Beobachtungszeit von
2 1/4 Jahren erfolgte nach 2 H-I
ein Wachstumsschub von 10 cm

Fall 12: Wi. N. Archivfach 22 d
geb. 10. 2. 44 Krankenbl.

1. Implantation 18.3.59
2. Implantation 4.6.59
3. Implantation 16.12.59

Bei diesem Patienten wurden wiederholte Hypophysenimplantationen wegen Diabetes insipidus infolge eines Craniopharyngeoms vorgenommen. Der Junge kam erstmalig im Juli 1958 in die Kinderpoliklinik zur stationären Aufnahme wegen Wachstumsrückstandes, Kopfschmerzen und Erbrechen. Bis zum 10. Lebensjahr war die körperliche Entwicklung bei stets guten Schulleistungen vollkommen normal. Der 14 1/2-jährige Patient entsprach in Größe und Gewichtung einem 10-jährigen, bei altersgemäßer Intelligenz und fehlender Reifeentwicklung. Umfassende klinische Untersuchungen ergaben ein Craniopharyngeom, das

am 19. 9. 1958 subtotal entfernt wurde, und einen Diabetes insipidus mit inverser Wasserausscheidung, der auch postoperativ unverändert weiter bestand. Daher wurde 6 Monate nach der Operation am 18. 3. 1959 die erste H-I durchgeführt und es kam zu einem sofortigen Sistieren des Diabetes insipidus. Vor der H-I mußte ein Durstversuch, mit maximaler Konzentration bis 1000, nach 4 Stunden abgebrochen werden, da der Patient nicht länger aushalten konnte. Nach der H-I war die Harnmenge sehr viel kleiner geworden und ein Wasser- versuch ergab ein deutlich gebessertes Konzentrationsvermögen, Patient verdünnte nicht mehr unter 1024. Vor allem sei auch betont, daß der Patient seit dem Tag der Implantation bis zu einer Dauer von 10 Wochen nachts keinen Durst mehr hatte und ungehindert durchschlafen konnte, eine Tatsache, die bei einem Kind von besonderer Bedeutung ist. In ganzer Stärke hielt die Wirkung der 1. H-I einen Monat an, nach ungefähr 10 Wochen kam es wieder zur mäßigen Zunahme des Durstes. Ende Mai betrug die tägliche Trinkmenge ca. 2000 ccm. Am 4. 6. 1959 erfolgte die 2. H-I. In beiden Fällen heilte die Hypophyse komplikationslos ein und es ergaben sich für das Kind keinerlei Beschwerden. Das nächtliche Durstgefühl schwand auch bei der 2. H-I sofort und die Wirkung hielt wesentlich länger an. Erst nach 3 Monaten begann sie langsam nachzulassen; bis zu 6 Monaten war das Durstgefühl des Patienten bei einer Konzentrationsfähigkeit der Niere bis zu einem spezifischen Harngewicht von 1008, noch kaum verstärkt. Am 16. 12. 1959 erfolgte die 3. H-I, die auch sofort, und bis jetzt anhaltend, zum Sinken der Harnmenge bei gleichzeitigem Anstieg des spezifischen Harngewichts und zum Schwinden des Durstgefühls führte. Über die Wirkung der H-I auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung bei diesem Patienten mit Diabetes insipidus haben STEHR und RUTENFRANZ (75) ausführlich berichtet.

Zusammenfassend läßt sich bei diesem Patienten feststellen, daß die Wirkung der 3 H-I beim Diabetes insipidus-Syndrom sofort einsetzte. Die Wirkungs- dauer betrug bei der 1. Implantation fast 3 Monate, im 1. Monat war die Konzentrationsfähigkeit sehr gut, bis zu 10 Wochen nach der Implantation bestand kein nächtliches Durstgefühl mehr, dann ließ die Wirkung langsam nach. Bei der 2. Implantation hielt der Effekt 6 Monate an; erst ab dem 4. Monat klang er allmählich aus. Seit der Tumorentfernung ist der Bub bei 2 H-I in einer Beobachtungszeit von 1 1/4 Jahren 3,5 cm gewachsen.

Erwähnt sei noch, daß bei der Implantationstherapie der Kinderpoliklinik die steril entnommene Kalbshypophyse ohne Konservierung innerhalb von 20 bis 25 Minuten nach dem Tode des Tieres (meist 10 bis 12 Wochen alt) in toto - auch beim Diabetes insipidus - in den Musculus rectus abdominis eingepflanzt wird. Diese Übertragungstechnik wurde von allen Kindern ohne besondere Nebenerscheinungen gut vertragen, eine Tatsache, die für diese Therapie bei den kindlichen hypophysären Unterfunktionen spricht, und in der Gesamtbewertung immerhin von Bedeutung ist. Der besseren Übersicht wegen seien die Ergebnisse der H-I beim Nanismus an den Klinikfällen (Tab. 8) nochmals zusammengestellt.

Diese Tabelle zeigt, daß die Ergebnisse der H-I an den Patienten der Kinderpoliklinik mit den in der Literatur niedergelegten sehr gut vergleichbar sind, ja sogar beim Nanismus, wie beim Diabetes insipidus mit an der Spitze stehend. Weiterhin ist auffällig, daß bei 7 Patienten (Fall 4, 10, 5, 6, 1, 7 und 3) das Längendefizit sowohl prozentual als als Vielfaches der Standardabweichung mit zunehmendem Alter kleiner wurde, während in der Norm beim hypophysären Zwerg- bzw. Minderwuchs das Längendefizit mit zunehmendem Alter größer wird. Somit kann die H-I bei diesen Kindern als Erfolg angesehen werden, während sie bei 3 Kindern (11, 9, 8) keine Besserung brachte und Fall 2 kaum als gebessert gewertet werden kann. Bei 4 Patienten (4, 10, 6, 7) ist der Wachstumsrückstand soweit ausgeglichen, daß die Größe jetzt der unteren Grenze der Altersnorm entspricht. Soweit Kontrollen bei den Klinikfällen vorliegen, läßt sich in den Monaten unmittelbar nach der Implantation, ja bis zu einer Zeitspanne von 1 bis 1 1/2 Jahren, ein größeres Wachstum feststellen, als dem Soll, sowohl auf die Größe wie auf das Alter des Patienten bezogen, entspricht. Die Beobachtungszeit von Jahren ergibt einmal ein immerhin anhaltendes Wachstum und damit die Möglichkeit, die untere Grenze der Erwachsenengröße zu erreichen und andererseits, wenn auch verspätet, den Eintritt der Reife. So ist auch mit der H-I die Erwartung verknüpft, den geistig altersgemäß entwickelten Jugendlichen den Eintritt in das Lehr- und Berufsleben zu ermöglichen. Eine volle Bewertung als Therapie bei pituitären Wachstumsstörungen kann die H-I jedoch erst durch Gegenüberstellung mit gleichgelagerten unbehandelten Fällen erfahren. In diesem Rahmen sei der Bericht von SUR und CHAKRAVARTY (81) über 3 unbehandelte Fälle mit hypophysärem Infantilismus erwähnt. Im Gegensatz zu einem 4. Fall, der mit einem Totalextrakt der Hypophyse erfolgreich behandelt wurde, erfolgte bei diesen 3 Mädchen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) in einer mehrjährigen Beobachtungszeit weder ein Längenwachstum noch Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Tabelle 8: Übersicht über die Wirkung der H-I bei den Patienten
(nach Alter geordnet) der Kinderpoliklinik

Fall	N a m e	Alter bei Implant.	Implan- tation	Beobach- tungszeit	Wachstums- schub nach H-I in Beobachtung
2	Ho. W. ♂	5	1 x 1 K H	10 Jahre	44 cm
4	Fo. K. H. ♂	7 3/4	1 x 1 K H	6 1/2 Jahre	32 "
10	Da. W. ♂	12 1/2	2 x 1 K H	7 Monate	3 "
				1 1/2 Jahre	9 "
				2 1/4 Jahre	13 "
11	Mei. S. ♀	12 3/4	2 x 1 K H	1 1/2 Jahre	6 "
				2 1/4 Jahre	10 "
5	Wo. B. ♀	13 3/4	1 x 1 K H	4 1/4 Jahre	19 "
9	Bu. R. ♂	14 1/4	1 x 1 K H	3 Monate	2,5 "
				2 1/2 Jahre	9,5 "
6	Br. H. P. ♂	15	1 x 1 K H	4 Monate	4 "
8	Wei. R. ♂	15 1/4	1 x 1 K H	3 Jahre	12,5 "
1	Eb. W. ♂	15 1/2	2 x 1 K H	7 Monate	8 "
				1 3/4 Jahre	17 "
				11 Jahre	24 "
7	Wü. K. ♂	16 1/4	1 x 1 K H	4 1/2 Jahre	16 "
3	Ma. R. ♀	17	1 x 1 K H	5 Monate	7 "
			1 x 2 K H	8 Jahre	23 "

1 = unterstrichene Werte liegen im Bereich der Altersnorm

Nachuntersuchung		Längendefizit vor H-I		Längendefizit bei letzter Nachuntersuchung	
	Entwicklung	in % des Alterssolls	als Vielf. d. Stand.	in % des Alterssolls	als Vielf. d. Stand.
		Abweichung		Abweichung	
37	Pubertät: Ø	13,8 %	3,8	14,3 %	2,6
40	" Ø	12,9 %	3,5	9,6 %	1,7
45	" +	9,5 %	2,0	9,3 %	1,6
27	Menarche Ø	21,4 %	4,2	20,6 %	5,5
45	Men. mit 16 J.	18,1 %	3,7	12,1 %	3,6
44	Pubertät: +	13,2 %	2,3	15,2 %	3,4
50	-	9,3 %	1,7	7,9 %	1,4
50	Pubertät: +	15,1 %	2,7	14,2 %	3,8
56	vollentw.	19,5 %	3,5	10,8 %	3,1
67	"	11,6 %	2,4	4,5 %	1,3
46	Men. mit 18 J.	24,5 %	7,2	11,5 %	3,4

Weiter führt die H-I, wie sich aus der Übersicht beim Diabetes insipidus-Syndrom ersehen läßt, mit größter Sicherheit zur Normalisierung der Harnmenge und des Harngewichtes und es schwindet auch, bei Literatur- und Klinikfall übereinstimmend, augenblicklich und für längere Zeit das quälende, oft bis zum stärksten Trinkzwang gesteigerte Durstgefühl. Auffällig ist ferner bei der Zusammenstellung (Tab. 7) der Unterschied der Wirkungsdauer im Hinblick auf die Variation der von den einzelnen Autoren angewandten Implantationstechnik. Die in der Literatur verzeichnete Wirkungsdauer von 2 bis 6 Monaten und mehr steht fast durchwegs in Verbindung mit einer Implantation einer ganzen Hypophyse, wie sie auch an der Kinderpoliklinik durchgeführt wird. Bei beinahe allen anderen Arten der Übertragung überwiegt die Wirkungsdauer von Tagen bis zu 3 Wochen. Und gerade diese kurz anhaltende Wirkung stellt man immer wieder dieser Therapieform beim Diabetes insipidus entgegen. Bei den Patienten der Kinderpoliklinik kann man von einem guten Erfolg der H-I beim Diabetes insipidus sprechen. Im ganzen gesehen erzielte die H-I als Behandlungsform der kindlichen Unterfunktionen der Hypophyse bei der Mehrzahl der Patienten der Kinderpoliklinik einen guten Effekt. Auch wurden keinerlei Schäden durch die Implantation beobachtet. Nach den neueren Untersuchungen (25) über die ausgeprägte Artspezifität des somatotropen Hormons beim Menschen kann dieser gute Effekt durch die tierischen Hypophysen allerdings nur durch verstärkte Funktion der - nicht völlig zerstörten - körpereigenen Hypophyse bedingt sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen Überblick über Geschichte, Schrifttum und Indikationsgebiete der H-I werden die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse dieses Behandlungsverfahrens bei hypophysär bedingten Wachstumsstörungen sowie beim Diabetes insipidus dargelegt. In diesem Rahmen werden auch die von den einzelnen Forschern gegebenen Erklärungen für die Wirkung der H-I, sowie die von ihnen angewandte Technik erörtert und die bereits veröffentlichten Stoffwechseluntersuchungen berücksichtigt. Im weiteren folgt ein Bericht über die Wirkung der H-I bei 11 Klinikfällen mit hypophysär bedingtem Wachstumsrückstand, sowie bei einem Patienten mit Diabetes insipidus infolge Craniopharyngeom und zwar sowohl anhand der einzelnen Krankengeschichten und Somatogramme als auch in einer tabellarischen Zusammenstellung. Dabei zeigt sich, daß die Ergebnisse bei den Patienten der Kinderpoliklinik durchaus mit den in der Literatur beschriebenen vergleichbar sind, ja mit an der Spitze stehen. Ferner wird versucht, den guten Effekt der Implantationstherapie zu demonstrieren durch die stimulierende Wirkung auf das Wachstum und die verhältnismäßig lang anhaltende Depotwirkung beim Diabetes insipidus. Ein vollständiger Ausgleich des Wachstumsrückstandes oder eine Heilung sind von vornherein nicht zu erwarten. Wird die H-I auch immer wieder als umstrittene Methode angesehen, so kann sie nach den hier niedergelegten Erfahrungen doch, sowohl beim Krankheitsbild des hypophysären Minderwuchses, wie beim Diabetes insipidus, um KYLIN (44) zu zitieren, "als Methode der Wahl" oder nach VOSS (84) als "eine Angelegenheit der Empirie" bewertet werden. Die bisherigen Erfolge sowie die Tatsache, daß für den klinischen Gebrauch kein wirksames und zuverlässiges Wachstumshormonpräparat zur Verfügung steht - wie auch LABHART (45) und FANCONI (21) betonen - rechtfertigen die Hypophysenimplantation als therapeutischen Versuch beim hypophysären Minderwuchs zumindest so lange, bis neue Forschungsergebnisse bessere Wege zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bansi, H. W.: Zschr. exper. Med. 7, 115 (1940)
2. Báráth, E.: Dtsch. med. Wschr. 64, 212 (1939)
3. Beiglböck, W. und R. Clotten in: Nowakowski, H.: Die partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Berlin, Göttingen, Heidelberg (Springer 1957)
4. Bergmann, v. G.: Dtsch. med. Wschr. 60, 159 (1934)
5. Boshamer, K.: Med. Klinik 44, 1330 (1949)
6. Braunsteiner, Kaindl, Watschinger: Wien. klin. Wschr. 64, 429 (1952)
7. Brilmayer, H.: Klin. Wschr. 28, 450 (1950)
8. Curschmann, H.: Med. Praxis, 1, 78 (1943)
9. Damm, G. u. H. Zur Horst-Meyer: Dtsch. med. Wschr. 75, 267 (1950)
10. Edström, G.: Ann. Rheumat. Dis. (London) 9, 22 (1950), 10, 163 (1951)
11. Edström, G.: Nord. med. 43, 263 (1950)
12. Edström, G. u. A. Westman: Zschr. Rheumaforschung 8, 417 (1948)
13. Ehrhardt, K.: Münch. med. Wschr. 75, 812 (1928)
14. Ehrhardt, K. u. Ch. Kittel: Zschr. klin. Med. 132, 246 (1937)
15. Emery, zit. n. Kylin, E.
16. Emmrich, R.: Die Therapiewoche (Karlsruhe) 2, 526 (1951/52)
17. Engelbach, W.: zit. n. Novak, E.
18. Engelbach, Schaefer, Brosius: ref. Zentralbl. für Kinderhk. 28, 508 (1934)
19. Eppinger, H.: Lehrbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl. Springer (1942)
20. Evans, H. M.: zit. n. Niehans, P.
21. Fanconi, G. u. Wallgren, A.: Lehrbuch der Pädiatrie, Basel Schwabe (1958)
22. Fellingner, K.: Schweiz. Med. Wschr. 79, 945 (1949)
23. Fellingner, K.: Wien. klin. Wschr. 62, 9 (1950)
24. Fellingner, K.: Klin. Fortschritte Innerer Medizin, Wien Schwarzenberg (1950)
25. Fellingner, K.: Therapie u. Praxis, 3. Aufl. Wien, Innsbruck/Schwarzenberg (1958)
26. Fellingner, K., Kaindl, F. u. Schmid, G.: Wien. Zschr. inn. Med. 31, 281 (1950)
27. Fellingner, K., Kaindl, F. u. Schmid, G.: Wien. Zschr. inn. Med. 31, 93 (1950)
28. Gumrich, H.: Chirurg 22, 341 (1951)
29. Heni, F. u. Mast, H.: in Nowakowski, H.: Die partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer (1956)
30. Hill und Gardner, zit. n. Kylin, E.

31. Hoff, F.: Behandlung Innerer Krankheiten, 8. Aufl. Stuttgart Thieme (1958)
32. Hornbostel, H.: Med. Klinik, 44, 996 (1949)
33. Horst-Meyer, H. Zur: Dtsch. med. Wschr. 76, 401 (1951)
34. Horst-Meyer, H. Zur: in Nowakowski, H.: Die partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer (1957)
35. Hosemann, H.: Dtsch. med. Wschr. 65, 817 (1940)
36. Jores, A.: Hdbch. innerer Med. (4. Aufl.) 7, 65 (1955)
37. Jores, A.: Hdbch. innerer Med. (4. Aufl.) 7, 128 (Springer 1955)
38. Jores, A.: Klinische Endokrinologie, Springer (1949)
39. Kemp, T. u. Okkels, H.: Lehrb. d. Endokrinologie, Leipzig/Barth (1936)
40. Knake, E.: zit. n. Niehans, P.
41. Köttgen, H.: in Feer u. Kleinschmidt: Lehrb. d. Kinderheilkunde (18. Aufl.) Stuttgart Fischer (1955)
42. Krauel, H.: Med. Welt 999 (1942)
43. Kubanyi, E.: Wien. klin. Wschr. 54, 519 (1942)
44. Kylin, E.: Klinik d. hypophysären Erkrankungen, Leipzig Barth (1943)
45. Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion, Springer (1957)
46. Löhrs, Kiel: zit. n. Kylin, F.
47. Lukl, H., Pavel, E. u. Zdenek, St.: Cas. Cek. Cesk (1942) 132
ref. Kongreßzentralbl. f. ges. inn. Med. 114, 189 (1943)
48. Lust-Pfaundler-Husler: Krankheiten des Kindesalters, München Schwarzenberg (1959)
49. Marti, T.: Schweiz. Med. Wschr. 72, 38 (1942)
50. Matolay, v. G.: Arch. klin. Chir. 191, 73 (1937)
51. Meinrenken, H.: Dtsch. med. Wschr. 77, 652 (1952)
52. Menzel, W.: Münchn. med. Wschr. 84, 969 (1937)
53. Meyer, W.: Arch. klin. Med. 192, 351 (1938)
54. Michail, J. P. u. Matsoukas, J.: Acta endokrin. Copenh. 21, 8 (1956)
ref. Zentralbl. f. ges. Kinderheilkunde 57, 58 (1958)
55. Milovanovic u. Plavsic: zit. n. v. Matolay
56. Müting, D.: Dtsch. med. Wschr. 77, 390 (1952)
57. Najera-Aguilella, J.: Med. espan. 29, 136 (1953), ref. im Zentralbl. für ges. Kinderheilkunde 46, 335 (1953)
58. Niehans, P.: 20 Jahre Überpflanzung innersekretorischer Drüsen
Bern Huber (1948)
59. Nonnenbruch, W. u. Feuchtinger, O.: Dtsch. med. Wschr. 68, 1045 (1942)
60. Novak, E.: Die Drüsen mit innerer Sekretion, Wien Aesculap (1937)
61. Nystrand, F.: Nord. Med. 35, 1481 (1947)

62. Oberdisse, R. u. Tönnis, W.: Erg. inn. Med. 4, 975 (1953)
63. Prader, A.: Schweiz. Med. Wschr. 84, 375 (1954)
64. Rettner, zit. n. Niehans, P.
65. Rodeck, H.: Ergebnisse der Inneren Med. u. Kinderheilkunde Bd. 6, 267 Springer (1955)
66. Roemer, H. u. Vollmer, E.: zit. n. Heni, F. u. Mast, H.
67. Roller, zit. n. Heni, F. u. Mast, H.
68. Rüder u. Wolf: zit. n. v. Matolay, G.
69. Rudder, B. De: Fortschr. d. Erbbiologie u. Rassenhyg. 6, 34 (1942)
70. Sacoraffos, zit. nach v. Matolay, G.
71. Schoog, M. u. Wolfers, H.: Zschr. f. Haut u. Geschl. Krankh. 12, 70 (1952)
72. Schubert, H.: Münch. med. Wschr. 36, 1312 (1954)
73. Schwartz, K.: Erg. inn. Med. u. Kinderheilkunde 58, 285 (1940)
74. Schelton u. a., zit. n. Novak, E.
75. Stehr, K. u. Rutenfranz, J.: Med. Mschr. 14, 87 (1960)
76. Steinach, zit. n. Niehans, P.
77. Steudl, zit. n. Heni, F. u. Mast, H.
78. Stroebe, F.: Med. Klinik 32, 1391 (1936)
79. Sturm, A.: Grundbegriff d. Inn. Med. (9. Aufl.) Stuttgart Fischer (1959)
80. Sumiyoski, zit. n. Heni, F. u. Mast, H.
81. Sur, A. M. u. Chakravarty, A.: India J. Pediat. 26, 55 (1959)
ref. Zentralblatt für Kinderheilkunde 71, 137 (1959)
82. Thomas, E.: Die innersekretorischen Krankheiten des Kindes und ihre
Behandlung, Stuttgart/Enke (1951)
83. Vogt, D.: Arch. Kinderheilkunde 159, 141 (1959)
84. Voronoff, zit. n. Niehans, P.
85. Voss, H. E.: Ärztl. Wschr. 7, 265 (1952)
86. Wallraff, J.: Organe m. Innerer Sekretion, München Schwarzenberg (1953)
87. Westman, A.: Acta med. scand. 133, 171 (1949) ref. in Endokrinol 27, 176
(1950)
88. Westman, A.: Nord. med. 41, 1019 (1949) ref. Schweiz. Med. Wschr. 79, 877
(1949)
89. Westman, A. u. Jacobson, D.: Acta path. scand. 17, 328 (1940)
90. Westman, A. u. Jacobson, D.: Acta path. scand. 19, 34 (1942)
91. Zondek, B. u. B. Aschheim, zit. n. Ehrhardt u. Kittel

L e b e n s l a u f

Ich, Rosa Maria Biendl, Tochter des nunmehr verstorbenen Fabrikdirektors Franz Biendl und seiner Ehefrau Rosa, geb. Popp, wurde am 30. Juni 1914 in Regensburg geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Volksschule und das Mädchenrealgymnasium und absolvierte Ostern 1934. Im Winter 1934 begann ich an der Universität München mein Medizinstudium. Mit Ausnahme je eines Semesters in Königsberg, Rostock und Halle war ich immer an der Universität München immatrikuliert und beendete im Sommer 1941 mein Medizinstudium. Schon im Staatsexamen stehend, mußte ich zunächst durch den rasch aufeinanderfolgenden Todesfall meiner beiden Brüder und meines Vaters unterbrechen, dann war mir durch wiederholte, schwerste Erkrankung an akutem Gelenkrheuma ein Abschluß für lange Jahre unmöglich. Erst nach völliger Gesundung konnte ich mit ministerieller Genehmigung die ärztliche Prüfung am 16. April 1959 in München ablegen und erhielt die Bestallung als Arzt.

